

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA
FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

AUGUST PI I SUNYER

L'HOME I L'OBRA

BARCELONA

1966

AUGUST PI I SUNYER

L'HOME I L'OBRA

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA
FILIAL DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

AUGUST PI I SUNYER
L'HOME I L'OBRA

BARCELONA
1966

This One



ATHS-669-A3JS

Dipòsit legal: B. 621 - 1967

Tallers Gràfics Agustí Núñez - París, 308 - Barcelona

L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS,
A TRAVÉS DE LA
SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA,
DEDICA EL PRESENT RECALL DE TREBALLS,
SÍNTESI DE L'OBRA REALITZADA PEL DOCTOR
AUGUST PI I SUNYER
I PER LA SEVA ESCOLA DE BARCELONA,
A HOMENATJAR EL MESTRE
I LES DUES INSTITUCIONS CATALANES PER ELL CREADES :
L'INSTITUT DE FISIOLOGIA
I LA
SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA
BARCELONA, 1966



PRESENTACIÓ

pel doctor

JOSEP ALSINA I BOFILL

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans
President de la Societat Catalana de Biologia

Una doble exigència ha presidit l'empresa de redactar i publicar el present volum. La primera, retre homenatge d'admiració i d'afecte a August Pi i Sunyer, fundador, l'any 1913, de la Societat de Biologia de Barcelona, predecessora de l'actual SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA. La segona, fer possible a les noves generacions de biòlegs la coneixença dels aspectes fonamentals de l'obra de Pi com a investigador en Fisiologia. Per això, la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA ha cridat els més pròxims col·laboradors i els deixebles més assidus d'August Pi i Sunyer perquè exposessin el més essencial de l'obra del Mestre amb la fidelitat i l'íntim coneixement que ells, més que ningú, poden tenir i amb el toc d'emotiva evocació que només ells podien donar-hi.

Les publicacions d'August Pi i Sunyer, iniciades amb la seva tesi doctoral La vida anaeròbia, comprenen vint-i-tres llibres i un nombre imprecisable de monografies, treballs experimentals, comunicacions i notes. Com a fites essencials de la seva obra escrita es poden assenyalar algunes memòries que resumeixen cicles de treballs sobre temes afins. Recordem Funció fixadora del fetge sobre els productes de desintegració de l'hemoglobina, Mecanisme fisiològic de la immunitat natural (en col·laboració amb Ramon Turró), els conjunts de treballs sobre Antitòxia renal, sobre Sensibilitat química del pulmó, sobre Reflexos glucemians, glucopaties, i glucodistròfies, sobre Correlacions químiques i nervioses i Unificació de funcions; i com a produccions que acrediten la seva capacitat de síntesi, La constitution de l'individualité, Chimie, innervation et subconscient, La unidad química de la individualidad. Obres més ambicioses i publicades quan ja no residia a Catalunya són Principio y término de la Biología (1942), La oxidación de los seres vivientes (1943), Los fundamentos de la Biología (1943), El sistema neurovegetativo (1954), The Bridge of Life (1950), Classics of Biology (1955). Malgrat la diversitat dels temes tractats, una idea bàsica traspua en tota la producció d'August Pi i Sunyer i n'estableix un leit motiv que es matisa i descabdella successivament: la tendència a donar una pauta química a les funcions biològiques.

Les magnífiques condicions d'escriptor que enriqueixen tota la seva obra li permeteren de llançar dues produccions estrictament literàries: La Novella del Besavi (1944) i Sunyer metges, pare i fill (1955).

Un intent d'exposició completa d'una obra tan vasta i d'una temàtica tan diversa hauria produït una publicació que pel seu volum invalidaria el nostre intent de fer conèixer al major nombre de lectors les aportacions fonamentals de la tasca de Pi com a investigador i sintetitzador. Els aspectes estudiats en el present volum precisen eficaçment la personalitat humana d'August Pi i Sunyer, els seus primers passos d'estudiós i la seva trajectòria de mestre, i exposen detingudament la doctrina que es desprèn dels seus treballs fonamentals. El lector sabrà aprofitar la feina d'exposició crítica i de comentari duta a terme magníficament pels col·laboradors d'aquest llibre, i sabrà meditar l'exemplaritat que traspua la passió d'un home posada al servei d'una noble ambició científica.

Així i tot, la idea que el lector desconegedor fins ara de Pi i Sunyer i de la seva obra podrà formar-se'n a través d'aquest llibre serà forçosament incompleta perquè deliberadament han estat exclosos del sumari aspectes substancials de l'activitat de Pi i Sunyer. I precisament alguns d'aquests aspectes susciten ben fervorosament i ben justificadament la nostra admiració i el nostre agraïment com a bidlegs i com a catalans.

Deixeu-me recordar-los en poques paraules.

En primer terme, la seva gran categoria docent. Lliçons magistrals les que professava a la càtedra! Lliçons clares, estructurades amb rigorosa lògica; sense retòrica baldera, amb l'objectiu ben precís d'exposar un tema amb tota la seva problemàtica; problemàtica que en boca de Pi mai no fou confusional, sinó estimuladora de la meditació i de recerca.

Un altre aspecte, la vocació de Mestre. De la càtedra estant, l'alè del seu mestratge era percebut ben viu per tots els alumnes amb un mínim de curiositat intel·lectual. En molts despertava la vocació científica; en pocs, aquesta vocació era prou perseverant per a dur-los al diàleg cordial i acollidor del Mestre i, més tard, inscriure'ls a l'equip de treball de l'Institut de Fisiologia. Anoteu, si us plau, aquesta fundació de Pi i Sunyer el 1916, dotada per la Mancomunitat de Catalunya i que fou la fornal de tota la investigació d'August Pi i Sunyer fins que la guerra civil espanyola tancà l'Institut i dugué Pi a Venècia.

De l'Institut de Fisiologia nasqué la magnífica Escola de Biologia de Barcelona, que comptà amb prestigiosa bel·ligerància entre les escoles de Biologia de tot el món científic.

Una altra activitat de Pi que mereix esment especial: el seu apostolat a favor de la renovació universitària. Apostolat que s'inicia en el II Congrés Universitari Català, continua amb conferències i converses, es projecta infructuós en el Claustre General de la Universitat de Barcelona el 1919, i pren per fi una volada exaltadament constructiva el 1933 dins el Patronat de la Universitat Autònoma de Catalunya. L'obra duta llavors a terme mai no podrà ésser prou merescudament qualificada. En poc més d'un any la

Universitat fou totalment estructurada d'acord amb el més exigent criteri pedagògic i d'acord amb la realitat i, sobretot, amb les aspiracions culturals del país. Dissortadament, la realització fou efímera, però sempre romandrà com una obra intencionadament perfecta i exponent irrefutable de la capacitat ordenadora d'un petit país. No sé de cap altra que pugui merèixer una valoració més alta i un record més perdurable.

Si tota l'obra d'August Pi i Sunyer es manté en una tessitura de noblesa, d'eficàcia, de vibració que mai no defalleixen, és perquè s'estintola damunt un fonament incommovible: el seu patriotisme. No pas un patriotisme retòric, sinó carregat de les més depurades exigències. Com deia en cloure la sessió necrològica que la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA dedicà a la memòria del Mestre, August Pi i Sunyer fou en tots els aspectes de la seva vida —investigador, mestre, metge, universitari— una lliçó i un exemple. Lliçó i exemple que atenyen la màxima irradiació espiritual perquè es troben amarats d'una insubornable autenticitat, d'una fidelitat creadora, dinamitzant, apassionada.

Per a les joves generacions dels nostres bidlegs res no pot ésser més formatiu que endinsar-se en l'estudi de l'obra d'August Pi i Sunyer. La lectura d'aquest volum n'ha d'ésser el primer pas imprescindible.

Gràcies a tots els qui l'han fet viable.

AUGUST PI I SUNYER, HOME

pel doctor

ANTONI ORIOL I ANGUERA

Professor de Fisiologia a l'Institut
Politécnic Nacional. Mèxic

DEL MONUMENT DE PEDRA A L'HOME
DE CARN I OSSOS

Cal que la jovenalla de casa nostra sàpiga qui és, qui fou August Pi i Sunyer. I cal que ho sàpiga perquè és una pedra de la història de Catalunya i un monument de la fisiologia catalana. El dia del balanç històric sa, vull dir sense recels polítics, la figura d'August Pi i Sunyer haurà d'onejar com una bandera d'humanitats i de saviesa exemplar. Perquè per damunt de totes les petiteses, que mai no en manquen, August Pi i Sunyer era un savi ple d'inquietuds universals. Savi en fisiologia, sí, però una fisiologia, la seva, orejada de cantonalisme perquè un sol brillant d'humanitats li donava un to universal. Aquesta mena d'homes són els que fan història. Tard o d'hora, llur nom s'incorpora a les pedres de llur poble i, si s'escau, a les pedres de l'Univers.

Potser encara no és l'hora de destriar, a Barcelona, l'or de llei que hi havia en l'home August Pi i Sunyer. L'hora justa toca quan s'han esvaït totes les passions petites; llavors el so de la campana té dring de catedral. Ermites i capelletes tancades, només se sent una veu, i la Veu que parla és eterna per allò que diu, sense focs artificials de cap mena: ni polítics, ni familiars, ni circumstancials.

Ja hem assentat, doncs, tres coses fonamentals:

Primera, que August Pi i Sunyer era un savi de la fisiologia.

Segona, que August Pi i Sunyer era un home carregat d'humanitats i, per tant, d'horitzons universals més enllà de la fisiologia.

Tercera, que la circumstància històrica i el seu compromís moral (empro la paraula compromís en l'accepció d'engatjament existencial) el situaren *velis nolis* al costat d'uns i enfront d'uns altres. Queda assenyalat així el recel si és o no és encara l'hora justa de fer balanç. Perquè entenc que només tenen valor històric els noms que s'aguanten passades les picabaralles entre uns i altres. August Pi i Sunyer és un d'aquests noms que s'aguanten per damunt de les batusses circumstancials. Com més temps passarà, més se'n parlarà. *Més se n'ha de parlar!* Per aquesta raó jo m'he proposat de parlar-vos d'August Pi i Sunyer, Home: aquell home que jo havia conegut

—oimés, l'havia admirat amb la boca oberta— durant els meus millors anys de juvenesa. Farem, doncs, un abordatge antropològic, perquè vull donar-vos un August Pi i Sunyer per dins.

Estem acostumats a donar els grans homes amb una òptica monumental, i això, que té l'avantatge de magnificar les coses, té el desavantatge de deshumanitzar-les. Perquè tots els monuments del món s'assemblen... en això: que són freds.

Heus ací el risc de presentar un August Pi i Sunyer amanerat, de tan repetit: un August Pi i Sunyer amb el pit ple de medalles i condecoracions.

És veritat que August Pi i Sunyer tenia llores internacionals de totes menes: *Honoris Causa* de la Universitat de Tolosa; *Honoris Causa* de la Universitat Central de Veneçuela; Membre honorari de la Kaiserliche Deutsche Akademie der Naturforscher; Chevalier de la Légion d'Honneur; Officier d'Instruction Publique; Comendador da Orden de Santiago da Espada; Premi Pourat de l'Institut de France; guanyador, en fi, del Premi Kalinga, un dels llores més preats del món. Però tot això ens ensenyaria només un August Pi i Sunyer llampanat per fora, monumental, i jo us vull donar un August Pi i Sunyer per dins, humà, de carn i ossos. Caldrà, doncs, dividir l'estudi en dues meitats:

Primera: «Rels antropològiques o la catalanitat d'un cognom».

Segona: «Geni i figura d'un empordanès amb senyoriu».

ANECDOTARI VIVENT

Abans de començar les «rels antropològiques o la catalanitat d'un cognom», voldria recordar-vos que August Pi i Sunyer era tot un home. Àdhuc en l'aspecte físic era allò que se'n diu un home ben plantat. D'aspecte fornit, alt, amb aires de senyor, un to aristocràtic i distingit... l'estampa d'ell semblava més aviat la d'un lord anglès que no pas la d'un diputat republicà. Però allò que semblava (baró o marquès), no ho era. I això darrer, que sí que ho era —diputat per Figueres—, no ho semblava.

En algun dels meus llibres he escrit que de la meua vida d'estudiant porto arrapada al costat com una llançada la marca de tres professors que van enlluernar-me de debò. Encara ara em són vius i els veig entrar a classe i sortir-ne com si fos ahir. El primer d'aquests tres es deia August Pi i Sunyer: aire wagnerià, silueta elegant, distingit, coll d'una blancor impecable. Una mirada dolça i penetrant, aixecant una cella —només una!— compassada amb un somriure que trencava la severitat acadèmica del seu port. Tots ens hi volíem assemblar. Era la nostra aspiració, el nostre Déu, allò que ara se'n diu (entre psiquiatres de to) un «dextrat» que portàvem arrapat al cor, just entre el pudibund i l'inconfessable. El seguíem, l'imitàvem fins en el to

de la veu. Encara ara el sento: «Jofre», «Riofrío»; encara ara el veig escrivint a la pissarra una fórmula de Le Dantec amb les reserves pròpies d'un home que s'havia avançat cinquanta anys al seu temps. No estic gaire segur si les meves postures, encara avui, davant els meus deixebles de l'Argentina o de Mèxic, no tenen el ressò de quan estava clavat als bancs de Fisiologia de Barcelona, embadalit contemplant aquella alta figura de la fisiologia universal.

Tots els catalans de la meva generació (generació malmesa, ai las!) hem sentit la seva paternitat com una carícia, com un mantell protector. I això quan més hom la necessitava. Recordo bé que una vegada (això passava l'any 1930 a la Universitat d'Estrasburg) ens anunciaren l'arribada de Sherrington, no altre que Charles Sherrington, el pare de la neurofisiologia! Qui més qui menys, tots sentíem l'emoció, el calfred de la visita. En passar davant la nostra taula de treball, el professor Vles li fa: «Kajibara, becat del Japó», i a l'hora de donar el meu nom, no li sortia, i per fugir del pas diu: «Un espanyol de la Universitat de Madrid... o de Barcelona». Sherrington brinda un somriure acollidor bo i dient: «Cajal o Pisunner». Vol dir que Charles Sherrington coneixia bé la diferència entre Madrid i Barcelona a través de dos noms evocadors: Pi i Sunyer i Cajal. Aquest és el mantell protector a què em referia. Tots els qui hem nascut en països marginals, ens sentim protegits, anant pel món, lluint el nom d'un mestre que ens aixopluga i ens encomana una caloreta especial, un orgull d'ésser catalans!

El mestratge d'August Pi i Sunyer va marcar-me... sí, però, diguem-ho d'un cop: és que va fer-me més metge? No! És que va fer-me més fisiòleg? Tampoc... Va fer-me *més Home!*

RELS ANTROPOLÒGIQUES O LA CATALANITAT D'UN COGNOM

En les primeres rels antropològiques trobem en l'ascendència d'August Pi i Sunyer tres branques ben matisades, ben diferents. La branca dels Sunyer, en la que s'empelta la branca dels Capdevila i, finalment, la branca dels Pi. La més antiga i la qual, per tant, comporta més tradició és la branca dels Sunyer. Diríem que és la soca fonamental. Trobem Sunyers metges saberuts, pares i fills, des de Carles III. Aquest llevat serà, doncs, el tradicional en l'antropologia d'August Pi i Sunyer; serà la component empordanesa, l'apol·lònica, la grega. El qui vulgui primfilar dissecant una catalanitat *sui generis*, tan genuïna com la dels Pi i Sunyer, caldrà que pensi sempre en la component hellènica, que en la branca d'August Pi és magníficament representada pels Sunyer. Després, molt més ençà, s'hi empeltarà la branca Cap-

devila, ilergeta de soca-rel. Per tant, a través de Maria Capdevila trobarem les ressonàncies d'aquells *Indíbils* i *Mandonís* que integren un dels estrats constitucionals de casa nostra en la seriació constant que va del «rebel» al «manaire». Aquest empelt lleidatà sobre aquell tronc hellènic que comporta la mesura catalana serà l'accident bàrbar que haurà de donar foc al «seny». Seny que haurà d'ésser el més fonamental en la saba de la catalanitat. Maria Capdevila s'empelta en la sang de Francesc Sunyer i Pagès. Després vindrà l'empelt del Pi, posterior i de significació més petita. L'empelt dels Pi es produirà sobre una Sunyer que ja porta damunt seu l'empelt dels Capdevila. Maria Sunyer i Capdevila és una de les representacions genuïnes d'aquesta gloriosa unitat que hem dit suara entre la tradicional força de mesura dels Sunyer (racionals i hellènics) i la postura ferma dels ilergetes «desmesurats» a través de Maria Capdevila. D'aquesta *desmesura*, Eugeni d'Ors en dirà «sang d'almogàver».

BIOLOGIA DEL GENI

Si posem un xic de força i d'intenció en aquesta mena de trilogia que representa l'ascendència d'August Pi i Sunyer, és perquè en un temps (cada dia menys, és veritat) fórem lleials i admiradors d'un home, Sommer, que havia fet dos llibres que ens havien impressionat extraordinàriament. Preneu-ne nota, si us plau: l'un es diu *Familienforschung und Vererbungslehre*, i l'altre, *Goethe im Lichte der Vererbungslehre*, editats a Leipzig. L'un i l'altre estudiaven els problemes de la biologia fonamental del geni: el primer, en termes generals; el segon, revisant el cas concret de Goethe.

Posteriorment, el mateix autor, Sommer, fa aplicacions quantitatives a d'altres genis, principalment alemanys, i heus ací que trobem semblances que no poden ésser fortuïtes entre els llibres de Sommer i el que anem a estudiar d'August Pi i Sunyer.

Sommer diu que quan estudià l'ascendència de Goethe, hi trobà una riquesa espiritual fabulosa, filla de la barreja de tres masses hereditàries. Es produeix en Goethe l'extraordinari fenomen de l'«epimixis» de tercer grau. Exacte epimixis que trobem, també de tercer grau, en l'ascendència d'August Pi i Sunyer a través dels Sunyer, dels Capdevila i dels Pi. Epimixis (que vol dir *per damunt* = epi; *barreja* = mixis) es diu de la barreja que es produeix quan s'encreua una família de propietats permanents amb una altra, distinta d'aquella. S'admeten tres graus en relació amb el nombre de propietats fixes de la branca familiar que fa l'encreuament. Així, en Goethe l'epimixis és de tercer grau perquè s'associen tres masses hereditàries diferents: la Textor, la Lindheimer i la Goethe. Per a avaluar exactament les influències hereditàries sobre la capacitat genial, Sommer s'arrisca

a afirmar que Goethe ha heretat la seva activitat artística dels ancestrals materns, i dóna un especial interès a la branca Lindheimer.¹

Avui jo penso que seria erroni de derivar tota la personalitat de Goethe d'aquestes valoracions biològiques: Déu nos en guard! Però és veritat que en Goethe es dóna una síntesi de capacitats artístiques racionals i sistemàtiques i, alhora, l'associació de tres terrenys bàsics totalment diferents. Segons Sommer, d'aquesta associació en sortirà el geni com una resultant. En les branques ancestrals de Goethe per línia paterna i materna (més influent la materna que no la paterna) es donen grans diferències de condició social. I el fet que una família de classe social inferior s'ajunti amb una de pertanyent a un cercle social i intel·lectual superior, no pot ésser indiferent a la qüestió del geni. És un fet d'importància repetida que s'observa constantment en les famílies dels homes genials.

Devem el progrés de la Humanitat a l'encreuament primari de famílies. Si les castes pures s'abandonen a les unions dels membres del mateix grup, sense elements estranys, porten inexorablement a greus conseqüències: necessiten l'acció d'un factor hereditari nou, heterogeni, foraster, per tal d'obtenir un producte superat. Condició necessària perquè el geni es produeixi és la barreja de caràcters ben dotats amb altres de no tan afavorits. Aquest és el cas de Goethe: al costat de la mare (factor hereditari de natura artística, mantingut durant generacions i generacions per encreuament entre famílies de savis i artistes), la component paterna serà un contrast, tant en allò que afecta la seva situació social com en les seves característiques individuals.

Exactament el mateix fenomen troba l'autor en Albert Dürer, Frederic *el Gran* i en tants d'altres.

El cas d'August Pi i Sunyer té una gran importància, perquè el matriarcat hi és present exactament en les mateixes proporcions que en el cas de Goethe. No és intranscendent que les dues vetes fortes de catalanitat li hagin pervingut per via matriarcal, mentre que la menys transcendental li hagi pervingut per via paterna. Josep Pi, pilot, no pas home de mar, com dirien la gent de Roses, seria l'equivalent de Georg Gaspar Goethe. Si un dia s'escau de fer un estudi antropològic seriós de la família catalana, caldrà pensar, com un dels perfils més definits i més representatius de catalanitat, en la família de Pi i Sunyer. I heus ací que llavors trobarem un detall que no pot passar desapercebut; el que jo en diria «fenomen de les tres Maries»: Maria Capdevila, Maria Sunyer i Maria Magdalena. No hi podia mancar la Maria de Magdala de final heroic quan encara els Capdevila no

1. Per línia paterna, els Goethe venien de la classe artesana (plomers, sastres, adroguers). Per línia materna, Textor, venien d'intel·lectuals (Katharina Isabel *Textor* i Georg Gaspar *Goethe*). La línia més important venia de l'àvia Anna Margaret *Lindheimer*, de prosòpia vella d'intel·lectuals, escriptors i artistes: Cornelius Lindheimer, Lucas Cranach, Saldame, etc., des del segle XVI.

s'havien empeltat en la família dels Sunyer. El final heroic de Magdalena (suïcidi) explica l'antecedent «daimon» que no podia mancar entre les determinants del caient matriarcal de la família Pi i Sunyer. Encara avui tenim testimoni recent de la importància matriarcal en aquesta família: la tia Júlia —filla de Sunyer i Capdevila— ha tingut fins a darrera hora tota la força institucional familiar. I encara es manté viva en el record més immediat de tot el clan Pi i Sunyer actual.

Entre aquesta saba que alimentà August Pi i Sunyer en la seva tradició genealògica, estudiarem el cas de Francesc Sunyer i Capdevila. Home d'una importància transcendental no solament per a la família Pi i Sunyer, sinó encara per a la història de Catalunya i per a la història d'Espanya. Quan August Pi i Sunyer parla de Sunyer i Capdevila, diu: «No es veuen clars els motius dels repetits èxits professionals d'en Sunyer allà on sigui que treballa; potser hi tenen part la seva fama volteriana i la faç mefistofèlica que el fan interessant sobretot a les dones, que no s'espanten; qui sap si també les qualitats físiques, perquè és un home elegant, de molta presència i tipus romàntic».

Recordem que Sunyer i Capdevila, empordanès de bon dring, ja porta l'empelt de la sang ilergeta. Diríem que sobre la seva valor tradicional que fa la mesura hellènica dels Sunyer hi ha unes gotes de sang nova que ha aportat Maria Capdevila, component bàrbara o foc almogàver que farà la síntesi perfecta: aquesta síntesi del «seny», una de les característiques més importants de la catalanitat. Naturalment: el *seny* i la *voluntat*; la mesura i la tenacitat; l'equilibri i la permanència.

Per a veure fins on tingué importància Sunyer i Capdevila serà bo que prenguem com a patró un diccionari de l'època i un altre d'actual. En vida de Sunyer i Capdevila sortí el diccionari monumental titulat *Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano*, en vint i tants volums (en el qual col·laborà personalment en temes mèdics i científics). En el volum XIX, a la lletra S, a la pàgina 807, llegim entorn de dues-centes ratlles parlant del qui fou Sunyer i Capdevila, que, pel que representava davant una Espanya fanàticament religiosa, tradicionalista i massa tancada, no podia tenir el favor de molts dels seus conciutadans. Malgrat tot, acaba així: «Amigos y adversarios han elogiado en todo tiempo sus grandes virtudes privadas. Consideramos justa la frase de Prim: "Sunyer es un santo que no cree en Dios". Actualmente, diciembre de 1896, reside en Cataluña».

L'any 1952, a Madrid, un altre diccionari diu: «Sunyer y Capdevila, Francisco, 1826-1898. Rosas, Gerona. Aunque llegó a adquirir renombre en toda Europa como tisiólogo, su internacionalismo y su intervención en la historia de España y de Europa se caracteriza por su exaltado espíritu republicano y ateo. Proclamó su ateísmo solemnemente en una sesión de Cortes de 1869 y resumió su doctrina en el folleto que tituló *Dios* (Barce-

lona 1869), que fue refutado por personalidades eclesiásticas. Opuesto a la monarquía, organizó en 1869 una partida que se refugió en las montañas catalanas; derrotada, huyó su jefe a Francia para volver a España a desempeñar un escaño en las Cortes. Pi y Margall le nombró Ministro de Ultramar durante la República. Después de la restauración, Sunyer y Capdevila vivió alejado de toda actuación pública». Com hem dit, el llibre és publicat l'any 1952 i és dirigit per dinou saberuts de Madrid.

Si m'he plantat més temps del necessari per a dir que Francesc Sunyer i Capdevila té una importància cabdal en la família Pi i Sunyer, ha estat amb la intenció de presentar un paisatge positivista, ateu i comptià dins el qual creixerà el nostre heroi, i se'n salvarà. Fixeu-vos bé que dic *se'n salvarà*. Se salvarà de l'ateisme, se salvarà del positivisme, se salvarà, en una paraula, de la veritat oficial més immediata a la seva pell: la d'Auguste Comte o la de Félix Le Dantec. I el miracle més gros és que això es produirà sense perdre un bri d'afecte, d'admiració i d'entusiasme per l'avi, ni botant amb passions o posicions de rebellia.

La importància social, política i científica d'aquell *santo laico*, com l'anomenava Prim, hauria enlluernat i absorbit totalment qualsevol que no hagués tingut la personalitat definida d'August Pi i Sunyer.

RAMON TURRÓ

I encara més, en el paisatge d'August Pi i Sunyer, el més immediat, hi havia dues peces que no podem silenciar per llur transcendental importància, gairebé diré biològica. *Primer*: la mare d'August Pi i Sunyer, Carolina, era filla d'aquell *enfant terrible* de l'ateisme que es digué Sunyer i Capdevila, en molts d'aspectes tan meritori i brillant. *Segon*: Turró, Ramon Turró, que nosaltres en una altra ocasió hem proclamat tres vegades profeta (tan enlairada era la seva posició intel·lectual), militava gairebé com a generalíssim dins la biologia catalana, i arrossegava la joventut inexorablement i irreflexiva cap a les files més pròximes al materialisme: el positivisme d'Auguste Comte, a través d'un C. Bernard potser poc paït. Tots els qui sentien la investigació com una inquietud moderna i capdavantera, formaven al costat de Turró i contra l'altre general de torn: Letamendi. Val a dir que durant la meua joventut, nosaltres mai no consideràrem Letamendi més enllà d'un sergent o d'un caporal de via estreta: tan forta era la influència de Ramon Turró, i tan advers era aquest a Letamendi. El veritable miracle d'August Pi i Sunyer, que delata la seva personalitat compacta i transcendental, és que més prop que ningú de Ramon Turró, se salvà de tanta exaltació sense mai desentonar. Per tal de mantenir el seu punt de vista personalíssim, mai no va fer un acte de rebellia, ni una escissió, ni un secta-

risme. Formà sempre al costat de Turró com tots els altres; talment, que els joves d'aleshores no podíem endevinar que August havia depassat l'ateisme de Sunyer i Capdevila i dels seus seguidors, amb cinquanta anys d'avantatge al seu temps. Ho va fer noblement, cor endintre, sense un sol acte de violència. L'agonia veritable d'August Pi i Sunyer devia ésser aquesta lluita interior per tal de resistir a les temptacions de l'èxit fàcil —al costat dels positivistes a ultrança— i mantenir-se lleial a una convicció més íntima, totalment aliena a la «doxa» del medi ambient.

Avui assistim a la revisió i a la reconsideració de valors tals com Menéndez y Pelayo i Letamendi. La joventut catalana ha de saber que enmig del foc viu del materialisme de començament de segle hi havia una ànima que no es cremà: August Pi i Sunyer. Però cal que sàpiga també que per tal de mantenir aquesta posició no féu mai marxa enrera, com de vegades ara s'apunta entre els capdavanters del «neovitalisme». No es donà mai a les forces retrògrades de la reacció, ni féu un pas enrera en el mètode experimental. Senzillament, veié com un vident la llum que tot just ara comença a enlluernar la joventut d'avantguarda. S'avançà cinquanta anys al seu temps! Assentà sobre una antropologia àmplia i generosa les fórmules que tot just ara comencen a fruitar entre els capdavanters de la Física universal: Heisenberg i von Weiszacker, o de la Filosofia actualíssima: Heidegger, Jaspers, etc.

Els qui l'havíem seguit dia a dia, ratlla a ratlla, no ens pot sorprendre cap sentència de les que ara passen per revolucionàries: ens són familiars en la mesura que ja eren *ab ovo* en els llibres que August Pi i Sunyer escriu fa quaranta o trenta anys. Natura i nultura, cibernètica, informació bioquímica amb isòtops, incertitud essencial, unitat funcional, fisiologia del tot... res de tot això, tan actual, no li era desconegut. Llegiu-li, si us plau, la seva *Unitat funcional*, o els *Mecanismes de correlació*, o bé *Principi i terme de la Biologia*.

PARLA AUGUST PI I SUNYER

Serà bo, doncs, que transcrivem algun exemple doctrinal: tal el que afecta la vida. Diu així:

«La *vida* és un seguit de transformacions químiques en equilibri. Unes operacions assimilen matèria inorgànica i l'organitzen aprofitant la llum del sol. D'altres retornen aquesta energia per mitjà de complexes operacions desassimilatives, i aquesta força solar transformada constitueix les manifestacions vitals.»

«Tot això està molt bé; sí, és cert, és correcte, i fóra difícil invalidar-ho; és la vida des del punt de vista material i energètic. Això és ben veritat; però, això i res més?» I bé: com que August Pi posa tot això en boca

de l'ateu que era Sunyer i Capdevila (aquell altre home genial de la família),¹ afegeix tot seguit: «Aquest dubte vol dir que em faig vell? En el foc de la joventut em semblava que tot havia de trobar fàcil explicació, que les lleis de l'experiència serien vàlides universalment i, per altra part, que aquí tot fóra explicable per determinisme. Si avui se'm presenten dubtes sobre allò que abans em semblava tan clar, serà senilitat o maduresa? Però, ¿per què una flor creix i exhala el seu perfum, i una papallona mostra la seva delicada bellesa? No hi ha home, per poc despert que sigui, que sota la volta de la nit estelada no experimenti el terror còsmic que provoca l'infinit. Major miracle, encara, que d'una sola cèl·lula pervingui per passos comptats l'elaboració d'un nou ésser, diferent cada un segons la llavor... els animals quan neixen busquen i troben el menjar com si fossin intel·ligents. Diem que això es deu a l'instint, i una vegada hem aconseguit la paraula, quedem tranquils pensant que sabem alguna cosa... La mútua atracció sexual regeix les activitats de tots els sers vivents; es dirà una altra vegada que això és l'instint, i, dit això, innumerables ingenus creuran que s'ha resolt el problema.» «Però compte: és que realment em faig vell? És cert que he perdut categoria? No sé per què em sembla que és ara quan tinc raó. En aquest cas, si la vida genèricament fos l'objecte de la naturalesa o una manifestació de poder infinit i tot el món tendís a la vida abstracta, la vida particular de l'individu seria una misèria. *I si a l'existència no hi hagués res més que això que veiem i podem conèixer, el que amb certitud ens mostra l'observació positiva, el que diem coneixement científic, la consciència individual fóra un engany, una illusió cruel, una espurna brillant sobre l'infinit de foscor: del no ésser, de l'abans i del després.*»²

¿Qui dels qui llegeixin aquesta transcripció que hem fet d'August Pi i Sunyer no endevina en la seva paraula el ressó d'aquell *Per ea qua facta sunt* dels nostres majors? Havia fet de debò exegesi dels llibres bíblics? Jo estic segur que sí, però una hermeneusi, la seva, d'horitzons amplíssims: no pas la que deriva d'una escatologia tancada dins una religió oficial.

En una altra ocasió, ja en els seus anys avançats, quan li ha arribat l'hora de destillar allò que en la seva joventut seria llevat d'angoixes individuals (lluïtes interiors, que Unamuno anomena agonies), vegem com parla de Letamendi: «Letamendi en aquells temps era catedràtic d'anatomia a Barcelona i, home de gran talent, tenia el nas molt fi. Es va adonar aviat de qui era en Jaume.» (Es refereix al seu pare, del qual parlarem més endavant.) «Va ésser Letamendi», continua dient August Pi i Sunyer, «un cas extraordinari dins la medicina a Catalunya i a Madrid més endavant. Havia nascut a Barcelona pels barris de Santa Maria del Mar. Era un esperit universal i despert, encuriósit per tot i, en canvi, sense encaixar en el criteri

1. En *La novella del besavi*.
2. El subratllat és nostre.

experimental. Si el geni de Letamendi s'hagués esmerçat segons les normes rígides de la lògica disciplinada; si la seva mentalitat hagués estat realment científica, el nom de Letamendi seria avui un dels més preclars dins de la història de la Medicina. Letamendi era tota altra cosa que els que l'imitaven o intentaven imitar-lo, els quals eren legió. Extraordinàriament dotat, veia clar en aquells punts que eren per als altres fosc i misteri. A més de metge, era literat.» «Va publicar llibres importants, un tractat de Patologia general, un de Clínica, amb aforismes a l'estil dels d'Hipòcrates i de Boerhaave, llibres en els quals no és excepcional trobar esclats de llum vivíssima, intuïcions genials, llibres que bon nombre de letamendians no han arribat mai a poder entendre.»

¿Què ens podran explicar, doncs, els barcelonins que ara fan la redescoberta de Letamendi, com si, tanmateix, fos un valor nou, maltractat a començament de segle per tot el que representava la bona intenció de Ramon Turró i els seus acabdillats? ¿Què ens poden donar com a sorpresa que no hàgim descobert ja dins els conceptes més sincers d'August Pi i Sunyer? En el pròleg d'un llibre que publicà l'any 1918, *Unitat funcional*, hi havia un subtítol que deia exactament així, *Ensayos de Fisiología inter-orgánica*, que no era altra cosa que la transcripció elegant d'una frase feliç de Letamendi quan deia: «*el cos és un sol òrgan, i la vida una sola funció*». August Pi i Sunyer no podia transcriure les mateixes paraules perquè, com hem dit abans, mantenia un equilibri entre el respecte militant entorn de Ramon Turró, figura genial en d'altres aspectes, i els seus punts de vista, els d'August Pi i Sunyer, que li eren propis i que en moltes facetes negaven allò que era una mena de premonició per a la Biologia de cinquanta anys a venir.

En espera que puguem fer una revisió més cabdal del que representa el cognom Pi i Sunyer com a expressió de catalanitat, resumiré els punts que em semblen de més d'interès per tal de portar a cap una obra exhaustiva. *Primer*: l'antecedent matriarcal del que hem anomenat les tres Maries. *Segon*: la figura paradigma de Sunyer i Capdevila, com a representant de l'empelt diguem-ne ilerget sobre el que era el tronc substantiu d'un empor-danès hellènic. *Tercer*, i a aquest no hi hem fet al·lusió expressa, la figura bíblica de Josep i Maria, representada per Josep Pi «curt de gambals» (com dirà August en una de les seves expressions potser massa espontànies), i Maria, germana de Sunyer i Capdevila, amb tots els atributs d'aquell empelt a què sovint hem alludit. *Quart*: Jaume Pi i Sunyer, nebot de Sunyer i Capdevila i casat amb la seva filla Carolina —cosina germana en qui es reuniran per primera vegada les tres branques: Pi, Sunyer i Capdevila—, i que, mort prematurament abans dels cinquanta anys, no podrà desenvolupar la síntesi familiar amb la intensitat i la maduresa del seu fill August, depassant amb escriu la vuitantena.

Tot això ens portarà a unes possibilitats d'entendre el que és l'expressió de catalanitat —seny, voluntat, mesura i tradició en una figura representativa d'aquesta nissaga: la dels Pi i Sunyer. És hora, doncs, de reprendre el segon punt que havíem promès de desenrotllar en aquesta primera introducció a August Pi i Sunyer, Home.

JAUME PI I SUNYER, PARE

Del pare d'August Pi i Sunyer, no n'hem parlat gairebé fins ara, i això de segur que desagradaria al seu fill. Per a reparar aquesta falla nostra caldrà començar dient que la vida exemplar de Jaume Pi i Sunyer tingué fortes ressonàncies en la vida també exemplar d'August.

Els metges de la meva generació havíem conegut tots Jaume Pi i Sunyer, pare, per un retrat que presidia la càtedra de Fisiologia —no sé si encara hi deu ésser—, situat damunt per damunt de la pissarra gran. Diríem, entrant a la càtedra per la porta principal, a mà dreta. D'allà dalt estant, Jaume Pi i Sunyer ha contemplat generacions i generacions d'estudiants bo i sentint dia a dia la veu càlida, reposada i greu del seu fill August. Retrat de grisos esvaïts, com era costum en aquell Napoleon de començament de segle barceloní.

Aquesta presentació que ens era feta any rera any, ja diu prou clar quin lloc ocupava el pare en el cor del fill.

Els qui, com jo, som fills de metges catalans, encara tenim un altre punt de referència per a parlar del pare Pi. El meu pare feia sovint l'apologia dels seus mestres brillants, i no es descuidava mai dos noms: Bartomeu Robert, més curt, doctor Robert, catedràtic de Patologia Mèdica, i Jaume Pi i Sunyer, catedràtic de Patologia General. L'un i l'altre feien de bon escoltar, al dir del meu pare, i si era així, no serà de més preguntar-nos: ¿per què, llevat dels deixebles directes, tan poca gent recorda avui el nom de Jaume Pi i Sunyer?

L'esclariment d'aquest fet ha de resultar orientador. Vegem-ho: per pocs neguits que tingui la joventut barcelonina actual, ha sentit parlar del doctor Robert. Pocs —potser cap— ens podran testimoniar de l'existència de Jaume Pi i Sunyer. Caldria fer la prova, però penso no equivocar-me de gaire.

Per què aquesta diferència? La primera resposta seria: Política!

En efecte: hi ha tres factors polítics destacats que fan del doctor Robert una figura cabdal dintre i fora de Catalunya:

1.^a La seva catalanitat innegable, portada fins al punt de defensar la «raça catalana» a través d'una calavera (en ple Parlament espanyol!).

2.^a El seu monument de pedra, situat just davant la Universitat.

3.^r La bandera del màrtir onejada més tard, pel fet d'haver destruït estúpidament aquell monument.

Això serien tres motius sobrats per a justificar les diferències de popularitat entre Bartomeu i Jaume. Però penso que no és suficient. Resultarà més alligador per a la joventut catalana de conèixer les essències sordes d'aquestes diferències. En lloc de resseguir diferències polítiques, provem d'assenyalar semblances personals:

1.^a) La catalanitat de Jaume Pi i Sunyer no era de menys quirats que la de Bartomeu Robert.

2.^a) La càtedra de Patologia General no es portava amb menys modernitat que la de Patologia Mèdica.

3.^a) La informació científica i el bagatge experimental era de primera qualitat tant en l'un com en l'altre.

4.^a) A judici dels qui els escoltaven —el meu pare—, l'un i l'altre eren d'un lluïment embadalidor: cadascun a la seva càtedra. Per tant, tornem-hi: per què l'un perviu i l'altre no?

El factor determinant, m'arriscaria a dir que és temperamental. Robert era un extravertit; Jaume Pi i Sunyer més aviat era un introvertit. Per això aquell es va llançar al carrer... i va fer política activa. Per això el nostre Jaume es va quedar dins de casa... i no va fer política.

D'altra banda, ja hem dit que Jaume Pi i Sunyer morí abans dels cinquanta anys, els darrers dels quals estigué molt delicat de salut. Però n'hi ha prou amb llegir el seu discurs d'entrada a l'Acadèmia de Medicina sobre la *Doctrina Moderna de l'Edema* (1886), i especialment l'inaugural de l'any 1896 a la mateixa Acadèmia sobre *El problema actual de la Patologia* per a comprendre de seguida la fortíssima empremta que havia de deixar en les idees del jove August en plena formació, a disset anys, quan ell moria.

Quan August parla de Jaume, diu que era «modest i moderat». Nosaltres pensem que aquestes limitacions eren mig i mig temperamentals i circumstancials: ¿qui podia gallejar amb autonomia davant un Sunyer i Capdevila? La personalitat d'August va «salvar-se» del medi, és veritat, però ja trobà l'avi envellit, desenganyat de la lluita infructuosa i retirat a Roses... El seu pare, en canvi, s'havia de rendir inexorablement davant un oncle amb tanta força i empenta com era Sunyer i Capdevila en la seva maduresa... i si, de més a més, *era pare de la seva muller*... i figura casolana exemplar.

Pensem-hi bé. En la família Pi i Sunyer la tradició familiar té tons bíblics d'elevada significació: primer, Jaume-Carolina; després, August-Carme... més tard, Jaume-Mercè, Cèsar-Trini, Pere-Teresa... «llevat» familiar que encara avui aguanta en un món de «desfamiliarització» universal.

El nebot sempre va sentir la protecció de l'oncle amb gratitud de bona llei: primer, de l'oncle savi; després, del sogre bo. Poquíssimes vegades Jaume hauria aixecat la veu per tal d'afirmar conviccions, si no coincidien amb les de l'oncle. I no pas perquè no les tingués. Gosaria dir que la primera versió seriosa de Cl. Bernard arrenca de Jaume Pi i Sunyer, pare. Naturalment que tot això devia succeir sense submissions ni claudicacions. L'oncle tenia la «veritat» oficial de l'època: la *comptiana*, i n'era un banderer de bona llei. El nebot devia tenir els seus recels —de segur—, però potser no tanta personalitat com per a aixecar una altra bandera. D'aquestes discordances no en parlen mai ni l'un ni l'altre. «Liberalisme i senyoriu» feien cordial la convivència entre oncle i nebot, entre sogre i gendre, més aviat diria: pare i fill.

Per aquestes raons, quan Sunyer i Capdevila va decidir de replegar-se a Roses, el nebot no surt al carrer a cridar la «veritat sunyeriana» fent costat als partidaris de l'oncle (malgrat que no faltaven picabaralles en ple carrer); el seu paper estava més ajustat acompanyant els *silencis* d'un ostracisme que havia iniciat Sunyer i Capdevila per la seva pròpia voluntat. Un acte de renunciament així és un dels que més parlen en pro del senyoriu d'un cognom. El renunciament de Sunyer i Capdevila té aires de gesta. Un dia en parlarem en to major: s'ho val!

Entre aquests silencis de renunciament la millor companyia seria la del nebot Jaume, també metge i saberut.

Sense cap malícia, ai las!, un dia van topar les mirades de dos cosins: Jaume i Carolina. I des d'aquell dia mai més no van deixar de mirar-se. Parella exemplar en els costums de la millor tradició catalana. L'un per a l'altre... del començament a la fi.

QUATRE CARACTERÍSTIQUES FINALS DE JAUME PI I SUNYER

Si l'havíem de primfilar amb quatre pinzellades, diríem:

1.^a Una figura exemplar en la conducta pública i privada que va influir poderosament sobre la del fill August.

2.^a Un professor de Patologia General amb molta informació d'avantguarda, enamorat de Cl. Bernard, i excellent expositor. (Primer exegeta de l'abast del determinisme i del mètode experimental.)

3.^a Voltat d'una «circumstància pròxima familiar» potser més forta que la seva personalitat. També, però, autèntica i sense ressonàncies anti-religioses.

4.^a Amb prou personalitat per a mantenir-se «Ell» i no contaminar-se de l'altra circumstància, més llunyana, la circumstància social de l'època

(*mal du siècle*, irreligiositat sortida d'una confusió mal païda entre *ciència* experimental i fe).

Tinc la plena convicció que entre pare i fill passava un corrent de comprensió en gairebé tots els punts essencials de la vida: de la vida i de la mort; del més ençà i del més enllà. August Pi i Sunyer, amb una ressonància pròpia d'una personalitat miquelangelesca, magnificà tot allò que *ab ovo* ja sintonitzava amb el seu pare: de punta a punta.

GENI I FIGURA D'UN EMPORDANÈS AMB SENYORIU

A l'hora de continuar amb la segona part m'adono que no hi ha temps material per a desenvolupar-la a pleret.

Faré un esbós general, bo i esperant l'avinentesa d'un estudi exhaustiu, a manera de biografia.

No voldria negligir per un moment que no es podrà mai fer el dintorn d'un empordanès representatiu sense comptar amb el contorn espiritual de Teresa, la Ben Plantada. I no solament amb el perfil ideal que cisellà Xènius, sinó també amb l'aportació meritíssima que hi féu Unamuno l'any 1913 amb el títol: *Contra el "seny" de la Ben Plantada*.

Ningú no ha tocat amb més fermesa el «seny» català que Eugeni d'Ors¹. Ni Ferrater i Mora, que ha retornat al tema darrerament amb un bagatge esplèndid i una preparació senzillament desacostumada. La contrapartida del seny tampoc ningú no l'ha tocada millor que Unamuno. Recordem l'atac al seny i a la «mesura» de Teresa fet per don Miguel amb aquests termes:

«Por eso la Ben Plantada es ordenada, helénica y estética, hasta en la administración de la caridad. "Avui no fem caritat", le dice a un pobre; "torni el dimarts". El pobre a quien Teresa dijo que volviese el martes se fue refunfuñando, y ella y su madre quedáronse mirando al insolente rebelado contra la costumbre, y la madre dijo con unas palabras naturales y profundas: "No deu ésser d'aquí!"

»En efecto; los pobres insolentes y malcarados, (insolentes porque se rebelan contra la costumbre) no son de ningún "aquí" nunca, son siempre de allí, son siempre de fuera. Y son los que traen la renovación con sus insolencias y su rebelarse a la costumbre, y Teresa, así como su madre, si son cristianas, deben saber que no hay pobres de aquí ni de allí, y que no se le puede decir a todo pobre que vuelva el martes, porque es acaso Cristo, Cristo que pasa una sola vez para no volver. Y porque ese pobre pondrá acaso una

1. Recordant allò de: «les petjades de l'Ors han mort el Xènius».

bomba antes del martes, y acaso al ponerla no haga mal. Que no es con economía, no es con estética como puede tratarse a los pueblos, sino con religión. Y la religión en lo más íntimo de ella es anti-economía, es anti-estética; es *pasión irracional, inconmensurable a la razón*. Es dar limosna por corazonada.

»La caridad de Teresa y de su madre es una caridad para andar por casa, pero hay que saber dar limosna por *impulso irracional* y sin saber a quién, al primero que pasa, sin esperar al martes, al de fuera.»

Val la pena, doncs, de rellegir la mesura hellènica de la figura empordanesa, i la *contramesura* passional i irreflexiva d'Unamuno.

Però si, mancats d'espai i de temps, hem començat fent una llarga referència a Xènius i a Unamuno, no ha estat debades.

És que sempre ens ha preocupat la coincidència entre l'arquetipus *Teresa*, i l'arquetipus del cognom Pi i Sunyer.

Teresa té el seny, té la mesura hellènica, i té la reflexió pitagòrica d'un racionalista ultrancer. Diguem d'un Sunyer. Encara més. Porta a les venes «unes gotetes de sang d'almogàvers» —diguem d'un Capdevila o d'una ilergeta— i, en fi, per un atzar de la vida hi ha un parèntesi viscut al Paraguai (frec a frec de l'Uruguai, com Francesc Sunyer i Capdevila, el menor!) en terres del nou món.

Finalment, el fet més transcendental de l'arquetipus de la Ben Plantada és que es digui Teresa i no Jesús. I el fet menys transcendental en la vida de Teresa és el seu parèntesi viscut a l'Assumpció... però viscut a l'altre continent. Deixeu-me dir com el definidor de Teresa: «Qui pugui entendre, que entengui».

QUATRE PUNTS CARDINALS DE GENI I FIGURA

Hi ha homes i homes. Els antropòlegs ens han explicat coses que sabíem des dels temps de Job: que els Quixots són flacs i escardalencs, i que els Sanxos són revinguts, petits i collcurts.

Però també és veritat que aquests savis antropòlegs han donat dignitat i precisió científica a allò que fins fa poc eren albixeres i batecs.

Quan el poeta ens volia primfilar el contorn d'un home rosegat pel fel del ressentiment ens pintava un geperut de llavi prim i cara afinada... Quan Goethe ens volia cisellar un home obert i generós amb quatre pinzellades ens donava el cavaller Falstaff, ventrut, espatlla caiguda... un monument al greix. I el diable serà el banyeta, i l'home passional serà don Joan... i així el Quixot, la Celestina, o Faust.

L'antropòleg saberut és més precís: va pas a pas.

Primer, *anatomia*.

Segon, *càrrega afectiva*.

Tercer, *reaccions reflexives*.

Quart, *situació vital*.

Són aquests quatre capítols que corresponen a :

Tipologia, Temperament, Caràcter i Personalitat.

Tipologia d'August Pi i Sunyer

Ací es produeix un primer miracle que no ens podrà explicar mai l'antropologia a cegues. Per molt savi que sigui August Pi i Sunyer, en néixer és «camatort, capgrós, ventrut i ploraner», i de gran acaba amb l'anatomia perfecta d'un senyor amb senyoriu. Vull dir d'un capteniment amb distinció. De lluny, l'entrada d'August Pi i Sunyer era la d'un home distingit. Com deia Celis Pujol, «primer entrava un senyor; després venia l'August».

Si ens ajustem al vocabulari científic, August Pi i Sunyer, tipològicament parlant, tenia una constitució sanguínia i limfàtica.

Al seu dia donarem dades anatòmiques per què excloem de la seva constitució les altres dues components: la bilioso-muscular i la neural.

Si empràvem la terminologia americana (Sheldon), diríem que la seva constitució s'escau entre el tipus messomorf i l'endomorf: més tirant al primer que al segon.

Per als entesos no caldrà afegir que rarament es dóna la «tipologia pura». La natura dóna sempre «mestissos constitucionals» amb accents predominants, i prou. Hi ha una tònica prevalent, i les altres tres hi són presents com a recessives.

Dit d'una altra manera: en la constitució de cadascú participen els quatre tipus: biliós, sanguini, limfàtic i nerviós. El predominant dóna unes característiques morfològiques més accentuades. Els altres influeixen en proporció distinta; són els recessius primari, secundari, terciari.

August Pi i Sunyer tenia aquesta probable fórmula tipològica:

Caràcter dominant: sanguini.

Recessiu primari: limfàtic.

Recessiu secundari: nerviós.

Recessiu terciari: biliós.

Temperament d'August Pi i Sunyer

Young ha fet fortuna. En parlar de temperament, cal situar-nos entre aquests dos costats: extravertits o introvertits.

I ací caldria el temps necessari per a fer entendre una formal contradicció entre allò que sembla i allò que és. August Pi i Sunyer sembla més

aviat un extravertit, i jo diria que en la seva radical essència és no solament de conducta respectuosa i prudent, sinó àdhuc dotat d'una certa timidesa essencial que el decantarien entre els temperaments introvertits.

Si ressegüim les sis característiques fonamentals de l'extravertit, ens adonarem del fet que acabem d'apuntar.

Les sis característiques del temperament extrovertit

1.^a Obert. 2.^a Sociable. 3.^a Viu en present. 4.^a Veritat circumstancial (diguem, mentida). 5.^a Optimista. 6.^a Aliat de l'atzar (irreflexiu).

Aquestes sis característiques no s'adiuen amb August Pi i Sunyer, de cap manera: una o dues a tot estirar.

Un dia insistirem en la inconveniència de fer cercles tancats en tot aquest capítol. No és just de tocar el temperament de cadascú com si fos un motlle rígid d'acer. No es pot «marcar» la conducta amb un rètol permanent. Nosaltres pensem que, segons l'ambient, hom es comporta com a introvertit, i pot canviar rodonament a extravertit si passa per la porta i per un altre llindar.

Així, per exemple, August Pi i Sunyer explicant fisiologia es trobava com el peix a l'aigua i es donava en cos i ànima a l'auditori. En aquells moments Pi i Sunyer era obert i extravertit. Però... fora del mar de l'alumnat, o de l'Institut de Fisiologia, així que obria un altra porta, sortia el tímid essencial i es produïa des d'aquell moment amb més ponderació que no gosadia. Afirmar aquestes oscil·lacions tocant a temperament pot semblar una heretgia. Això reclama temps i reflexió: deixem-ho per a més endavant.

Caràcter d'August Pi i Sunyer

La gent del poble distingeix entre «bon caràcter» i «mal caràcter».

També és freqüent de sentir dir «és un home de caràcter», i tots ens entenem; o bé «li manca caràcter», per a assenyalar l'home que rellisca entre febleses i fracassos.

En aquest sentit vulgar, August Pi i Sunyer seria un *home de caràcter*. Però aquesta afirmació no té el rigor científic que ens hem proposat.

Caldrà que ens adherim a un autor competent, i potser la classificació que ens complau més és la de Spranger, que, per altra banda, defineix el caràcter com una «forma de vida».

Així és com troba els caràcters fonamentals que s'adiuen amb sis formes de vida essencials. No podem discutir ni recordar allò que ell anomena «direccions de valor», davant les quals cadascú reacciona segons un «estil», «unes maneres», que determinen:

- 1.^r l'home teòric
- 2.ⁿ l'home econòmic
- 3.^r l'home estètic (*homo ludens*)
- 4.^t l'home social
- 5.^e l'home rector (*Der Machtmann*)
- 6.^e l'home religiós (*homo pius*)

Una altra vegada ens trobem que August Pi i Sunyer no encaixa ben bé en cap dels sis grups, però gosaríem dir que el seu *estil* s'adiu entre «les maneres» de l'Homus 3.^r i del 6.^e, *homo ludens* i *homo pius*. Tampoc no hi ha temps per a fonamentar aquesta afirmació.

Personalitat d'August Pi i Sunyer

I arribem a final de trajecte amb una tipologia, una càrrega emotiva i un caràcter, que ens farà prendre una actitud o una altra davant una «situació vital». L'home, a diferència de les bèsties, sempre es troba en «situació vital»... a través d'una personalitat.

Bona o mala *situació*. *Situació* crítica, o desesperada... l'home ha de *sortir* de cada situació: la seva. La situació vital pressuposa *vida interior*.

No ens queda altre remei que assumir-nos... en cada situació. Pot ésser una assumpció o una ascensió, però sempre serà intransferible. La vida és un seguit de portes tancades: uns passen; d'altres es queden. Per passar, uns salten la porta; d'altres s'enginyen per obrir-la; d'altres l'esbotzen; d'altres s'asseuen davant la porta i no passen: ploren o es desespeiren... o s'adormen.

August Pi i Sunyer és dels qui sempre passen.

La personalitat de cadascú decidirà: *Primer*, si passen o es queden. *Segon*, com la passen (quan la passen); *com* es queden (quan es queden).

Tot això equival a fer un capítol previ que ens ha d'aclarir de cadascú, i en especial d'August Pi i Sunyer,

- 1.^r *De què* em faig *situació vital*,
- 2.ⁿ *Per què* em faig *situació*, d'això i no d'allò,
- 3.^r *Com* em faig *situació vital*... del que sigui.

Respondre aquests tres punts és equivalent a fer una biografia.

I això és justament el que mereix la figura d'August Pi i Sunyer.

Ell ho mereix. *Catalunya* ho reclama. La *Fisiologia* ho exigeix.

LA VIDA ANAERÒBIA
(Tesi doctoral: Barcelona, 1901)

pel doctor

JAUME PI-SUNYER I BAYO

Director del Departament Mèdic,
Winthrop Products, Inc. New York

Per més d'un segle les idees prevalents en el camp de la química biològica i la producció d'energia en els éssers vivents foren dominades pels descobriments transcendents de Lavoisier i la identificació de la respiració amb les combustions. Dos factors ressalten en els canvis respiratoris: el consum d'oxigen i la producció d'anhidrid carbònic, com ocorre també en les combustions. L'exposició d'aquests resultats en la memòria *Expériences sur la respiration des animaux* (1777)¹⁷ va seguida tres anys més tard per l'estudi, en col·laboració amb Laplace, sobre la producció de calor i la doctrina: «La respiració és, doncs, una combustió lenta, però similar en tot a la combustió del carbó».¹⁸ Encara, el 1789, publica —amb Seguin— la *Première mémoire sur la respiration des animaux*, exposició notable de metodologia experimental, on escriuen: «En la respiració, com en la combustió, és l'aire de l'atmosfera el que proveeix d'oxigen i de calòric. D'una manera general podem dir que la respiració no és sinó una combustió lenta de carboni i hidrogen, igual que l'observada en una llàntia o en una espelma encesa, i des d'aquest punt de vista, els animals que respiren són cossos combustibles, que es cremen i es consumeixen».¹⁹

Dumas i Boussingault reforcen aquest pensament i creuen en una anàlisi completa entre la química dels animals i de les plantes: aquestes sintetitzen proteïnes, greixos i sobretot hidrats de carboni partint de cossos inorgànics molt senzills, i aquells destrueixen les molècules orgàniques per oxidació i obtenen així l'energia requerida per al manteniment de les funcions vitals.⁸ Claude Bernard desmenteix aquesta tesi i demostra la identitat essencial de les reaccions químiques en tots els éssers vivents en el llibre pòstum *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux Animaux et aux Végétaux* (1878),³ però no s'ocupa dels mecanismes i reaccions del metabolisme intermediari, dóna molta més importància al fet que les plantes respiren que no pas a la possibilitat de reduccions en els animals i està bàsicament d'acord amb el postulat de Dumas: «La calor produïda en l'organisme procedeix únicament de l'oxidació del carboni i l'hidrogen dels aliments o de les reserves».

Simultàniament amb aquestes exposicions doctrinals es descriuen fets isolats demostratius que els fenòmens són més complexos i de diferents

caràcters. Panum, el 1863, observa que la gravetat de certs tipus de septicèmia no depèn d'una manera directa de la intensitat de la infecció, sinó dels efectes d'una metzina reductora, soluble en aigua i alcohol.²² Dotze anys més tard Selmi dona el primer pas important, descrit i comentat minuciosament en *La vida anaeròbia*, i arriba a la conclusió que en la putrefacció dels animals es formen alcaloides molt semblants als d'origen vegetal. Pasteur és el primer que parla clarament de vida anaeròbia i descobreix microbis capaços de viure sense aire (1861). Ampliant el camp de les seves idees distingeix, en estudis ulteriors, dues menes de processos químics vitals, oxidatius o aerobis, i fermentatius o anaerobis; quan coexisteixen, la intensitat de la fermentació varia en raó inversa a la concentració d'oxigen del medi.²³ En condicions anaeròbies el llevat fermenta el sucre, però la presència d'oxigen atura la fermentació i estimula les reaccions oxidatives: ambdós processos poden ocórrer en la mateixa operació, amb el llevat alt, en contacte amb l'aire produint oxidacions, i el llevat baix, la fermentació alcohòlica. A més, identifica i separa microbis que viuen en medis anaerobis i pels quals la presència d'oxigen és letal, avança l'estudi sistemàtic de les alteracions del metabolisme microbià i revela el resultat variable de les fermentacions i del seu rendiment, segons la disponibilitat d'oxigen.

Més explícit és Armand Gautier: «Per molt temps s'ha pensat que les plantes i els animals representen organismes oposats; amb l'aigua, l'àcid carbònic i els nitrats, principis saturats d'oxigen, la planta fabrica, per reducció, les matèries orgàniques que l'animal crema en els teixits pel mecanisme contrari de l'oxidació... Però jo vaig poder demostrar el 1881 que aquesta concepció no és exacta i que, en realitat, el funcionament de l'animal és parcialment anaeròbic. He establert que la fracció veritablement activa i vivent de les nostres cèl·lules, el nucli i el protoplasma, funcionen lluny de l'oxigen, *com els microbis anaerobis*, i que solament de manera secundària, a l'exterior, per dir-ho així, i a expenses d'aquests productes, es produeixen els fenòmens de combustió que proporcionen a l'animal la major part de la calor i de l'energia. Són aquests últims fenòmens que, a causa de llur intensitat i esclat, han merescut l'atenció dels fisiòlegs».¹²

Aquests precursors no troben gaire resposta. En alguns aspectes de la bioquímica de la nutrició se sent el pes de llurs idees i dels fets que descriuen, però els metges, i fins els fisiòlegs, triguen a assabentar-se'n. A Espanya, Rodríguez Carracido és nomenat Catedràtic de Química Biològica de la Facultat de Farmàcia, a Madrid, el 1898; es tracta d'un ensenyament nou, limitat al doctorat de metges i farmacèutics, establert només a la capital, i Carracido —com el seu successor, trenta anys més tard— fou originalment Catedràtic de Química Orgànica, i més interessat en els

aspectes descriptius que no en els funcionals. En la preparació escolar dels metges, la idea de vida anaeròbia no compta per a res.

En aquest ambient, la tesi doctoral d'August Pi i Sunyer és particularment valuosa com a talaia que dóna avís de visions noves, paper que, d'altra banda, exerceix sovint l'autor, fins en el temps de més intensa investigació original, completant la funció d'aquesta. En la discussió ara freqüent sobre la preferència de la universitat pels mestres o els investigadors podríem dir que ell omplia amb gust, eficàcia i entusiasme, totes dues funcions.

* * *

La vida anaeròbia, tesi preparada per a obtenir el grau de Doctor, llegida a Madrid l'any 1900 i publicada el 1901, representa un esforç jove-nívol més ric en erudició i intuïció clara de la marxa de la bioquímica que no pas en aportacions experimentals. August Pi i Sunyer tenia vint-i-un anys quan anà a Madrid a presentar la tesi, i havia tot just acabat els estudis de Medicina, probablement amb un contingut molt limitat de fisiologia i gairebé inexistent de química biològica. Amb excepció de dues notes de caràcter molt divers, sobre digestió del llevat i anestèsia raquí-dia, les primeres aportacions experimentals no vénen fins uns quants anys més tard, tot i la sorprenent activitat i la maduració ràpida de la seva carrera científica. La nota sobre la funció fixadora del fetge és publicada el 1903, i en devia iniciar l'estudi abans d'escriure la tesi, perquè es refereix ja (pàg. 22), d'una manera incidental, a la formació d'hemato-porfirines i llur relació amb certes intoxicacions que augmenten la destrucció d'hemoglobina; les primeres publicacions sobre antitòxia renal són de l'any 1905, i els estudis sobre immunitat, iniciats dins els mateixos anys, són fets en col·laboració amb Ramon Turró, o molt influïts per ell. Diverses vegades, en el text de la Memòria, l'autor es refereix a resultats experimentals que reforcen les idees exposades, però la part d'investigació original no constitueix una secció independent, amb descripció de mètodes, protocols i resultats. El cos de la tesi és la relació, pas a pas, de transformacions químiques, unes vegades conegudes i provades, i altres d'especulatives, analitzades gairebé sempre amb arguments de tipus lògic i amb dades basades en l'estudi de la literatura sobre el tema.

Com hem dit abans, la demostració per Selmi (1874) de la producció de cossos similars als alcaloides en els teixits animals, i els llibres clàssics de Gautier, són els punts de partida de la Memòria, sovint defensa entusiasta d'una hipòtesi, més que no pas exposició objectiva de fets i doctrines. Cal considerar que la generalització ambiciosa de Gautier, depassant les observacions limitades de Selmi i d'altres, era molt recent: la *Chimie*

de la cellule vivante fou publicada el 1894, i *Les Toxines Microbiennes et Animales*,¹³ el 1897. El prefaci del primer llibre, mencionat més amunt, ens dóna un bon resum del pensament bioquímic més avançat d'aquells anys, quan París era el centre —o, almenys, un dels grans nuclis— de la investigació científica.

Demolida l'exclusivitat de l'oxidació, la tesi passa revista de les transformacions químiques existents en els éssers vivents, i que es realitzen sense intervenció de l'aire: hidratacions, hidròlisi i transposicions moleculars. No és el meu intent de fer un resum de la dissertació, feina difícil, per a l'examen successiu de les propietats i condicions de gran nombre de reaccions químiques. He escollit algunes proposicions o seccions que destaquen per llur interès particular, prescindint de pàgines i fins de capítols sencers, però seguint, en aquests comentaris, el mateix ordre de la tesi.

* * *

El capítol dedicat a l'exposició general dels mecanismes de la vida anaeròbia, que segueix els antecedents històrics, comenta el desconeixement de l'estructura de les proteïnes i dóna la fórmula d'alguns aminoàcids; no els anomena així ni assenyala que aquests són els elements essencials i imprescindibles de la molècula proteica. En l'exemplar de *La vida anaeròbia*, que tinc a les mans, el meu pare escriví a mà, al marge, probablement anys més tard, «àcids amínics». Algunes de les fórmules impreses són també corregides o completades d'acord amb noves idees i nous coneixements sobre estructura química. I pàgines més endavant parla d'«ácidos amidados» i d'«aminas ácidas», indicant que «és racional pensar que aquestes agrupacions formen part de la molècula d'albúmina». Recordarem que *La vida anaeròbia* coincideix cronològicament amb les primeres publicacions que sistematitzen l'arquitectura molecular de les proteïnes —o s'avança un xic a les més conegudes— com les de Hofmeister (Ergebn. Physiol. 1: 795; 1901) i d'Emil Fischer (Chem. Ber. 35: 1905; 1902). El llibre clàssic de Fischer, *Untersuchungen über Amino-säuren, Polypeptide und Proteine*,⁹ que descriu les molècules proteiques com a agregats d'aminoàcids, no apareix fins el 1906. Potser ajudarà a establir la perspectiva, confirmant la informació avançada de l'autor, una anècdota personal. El 1920, quan jo estudiava el primer any de Medicina, en «apunts» d'ús general, sobre allò que anomenaven «histoquímica», no descrivien encara l'estructura de les proteïnes, i tot estudiant-los m'era difícil d'entendre les característiques dels cossos quaternaris, fins un dia que el meu pare m'ho explicà d'acord amb les idees dels bioquímics alemanys: en aquest punt concret els estudiants de Medicina de Barcelona saltaven un quart de segle, com a mínim, entre el primer i el segon any de la carrera.

«Bona part dels compostos intermediaris de la nutrició, si no la totalitat, es produeixen per hidròlisi i, en conseqüència, en els seus primers passos, per mecanismes de la vida anaeròbia, a part de l'aire.» Aquesta manifestació correspon plenament a les idees actuals, però més interessants són les dues que segueixen, mencionant l'activitat energètica de la creatina i la importància de les nucleïnes. «La creatina és el compost orgànic que ofereix més camins en la seva destrucció, i precisament pel que energèticament representa. Si ha d'ésser origen de treball, cal que es transformi amb facilitat, cedeixi la seva energia i siguin nombrosos els mitjans per a aconseguir-ho.» Més tard ens ocuparem del paper de la creatina en els mecanismes essencials dels canvis d'energia; la menció de *treball* és excepcional, perquè *La vida anaeròbia* parla seguidament de calor, i implícitament hom considera en aquesta publicació el manteniment de la temperatura orgànica com una de les funcions essencials dels canvis energètics. Cal remarcar que en la *Fisiologia General*, escrita pocs anys després (1909), en col·laboració amb L. Rodrigo Lavín —competidor en les primeres oposicions a càtedra, i amb qui lligà una amistat cordial i duradora—, la referència a canvis energètics és molt més concreta i precisa.³² Un altre comentari significatiu, gairebé amb valor profètic, és: «debe suponerse que las nucleïnas no son compuestos inmóviles en el torbellino de la vida».

És un intent sempre atractiu, i moltes vegades il·lusori, de voler veure en les primeres obres d'un autor l'anunci d'idees que es desenrotllen més tard, en altres publicacions. Quan August Pi i Sunyer escriu: «La clínica demostra que la disminució general de les oxidacions comporta un augment d'àcid úric i compostos homòlegs», sembla esbossar una de les idees centrals de *Les distròfies per retard*, caire d'una noció d'alteracions del metabolisme intermediari que enclou també les glucidistròfies i glucopaties. Una altra nota del mateix acord apareix més tard en la tesi: «Claramente se explicará ahora por qué todo retardo en la oxidación acarrea un cúmulo de grasas en el organismo». I a la pàgina següent se separen «dos grans troncs» en l'«eliminació irregular de glucosa i producció excessiva d'altres hidrocarbònats»: la diabetis greu que atribueix a l'activitat oxidativa massa intensa i les formes lleus «dependents de falta d'oxigen actiu, deguda a la disminució de poder del pàncreas, secretor d'oxidases, i a trastorns de la regulació del fetge». A part el comentari patogènic —la insulina i les oxidases faciliten l'oxidació de la glucosa—, aquesta nota al peu de plana també pot referir-se als estudis ulteriors sobre glucidistròfies i paradiabetis.

El capítol sobre «Transposició molecular» comença amb l'afirmació de la importància dels canvis isomèrics, útils en la vida química, en tant que desprenen calor i constitueixen sistemes exotèrmics actius. Aquest concepte de màquina tèrmica és molt lluny de l'aspecte energètic del metabolisme cel·lular descrit en l'última obra d'August Pi i Sunyer, la *Fisiologia Humana*,

publicada el 1962, en col·laboració amb el seu germà Santiago.²⁸ Entre la tesi doctoral i el text normatiu transcorren seixanta anys de vida científica; en aquest s'explica que l'energia és exclusivament química en l'origen (pàg. 775), la diferència entre la seva alliberació i el procés fisiològic de la termoregulació, i la impossibilitat d'aprofitar la calor per a convertir-la en treball, en els animals homeotermes, a causa de la constància de la temperatura interna. En aquest capítol de la tesi hom considera la fermentació alcohòlica com una simple transposició: el concepte s'estén a tota reacció equimolecular, amb indiferència si es tracta d'un canvi d'arquitectura molecular, d'una divisió o d'una síntesi.

La descripció d'ambdues reaccions químiques normals amb el llevat de cervesa —alta, oxidativa, cremant la glucosa; baixa, anòxica, produint alcohol— va seguida d'un comentari d'abast difícil de copsar: «Nova comprovació de la hipòtesi, sostinguda per mi, de la possible substitució, per adaptacions successives, de la vida en contacte amb l'aire per anaerobiosi». Fins a quin punt? Quines adaptacions? I en el paràgraf següent, l'afirmació que el múscul i el fetge, coberts de cera, o mantinguts en una atmosfera d'anhídric carbònic o de nitrogen, formen alcohol. F. G. Hopkins i, més tard, A. V. Hill demostraren la possibilitat de la contracció muscular en atmosfera de nitrogen, amb producció d'àcid làctic.

Tornant a la idea de les intuïcions profitoses comentarem la nota al peu de la pàgina 77 referent a la relació entre la creatina i la formació d'àcid làctic en el múscul: «Encara que faltés glucosa per a la contracció, el múscul podria continuar complint la seva funció per algun temps». Considera la creatina com un possible origen d'àcid làctic; ara sabem que actua com a cos intermediari en la fosforilització i en la conversió energètica dels hidrats de carboni.

Hem dit diverses vegades que el punt de partida de *La vida anaeròbia* s'estableix pels estudis i les conclusions de Gautier; però el fet és que va més lluny que l'autor francès. Així, August Pi i Sunyer escriu: «La unitat és la llei de la naturalesa, i no és certa la idea de Gautier sobre l'existència de dues classes de cèl·lules, unes amb vida aeròbia i altres nodrint-se sense l'oxigen de l'aire. L'aero i l'anaerobiosi són dues fases successives en l'activitat química de cada una de les unitats histològiques. Les oxidacions i les reduccions depenen de les substàncies que s'han de transformar, i no del medi on ocorren aquestes transformacions». Fa poc més d'un any, McElroy, en ocasió del VI Congrés Internacional de Bioquímica, escriu: «Oxidació i reducció no poden procedir de manera independent en els sistemes biològics: a cada substància oxidada en correspon una altra de reduïda, i vice-versa»²⁰. Abelous i Aloy compten entre els primers que descriuen enzims que són alhora oxidants i reductors, i els anomenen oxidoreductases; l'oxidació de l'aldehid salicílic, activada per l'extracte de fetge de cavall avançà la

seva tesi. (En un parèntesi de records vull assenyalar la cordial amistat del meu pare amb Abelous i amb el qui fou durant molts anys el seu auxiliar i col·laborador, Camil Soula, amistat lligada en rebre el títol de Doctor «Honoris Causa» de la Universitat de Tolosa de Llenguadoc [1922]. Els dos professors de Tolosa mantenien punts de vista polítics molt discordants: pocs mesos abans de desaparèixer la monarquia espanyola Abelous advertia dels riscos i de la inestabilitat que seguiria i considerava l'actuació republicana com un greu error; en canvi, Camil Soula fou un dels millors amics durant la guerra, i, en acabar aquesta, dedicà moltes hores i molts afanys a l'ajuda dels qui sortírem.)

Segueix després el capítol dedicat a l'estudi de les deshidratacions. Descriu el canvi de glucosa a glucogen, en el fetge; d'àcid làctic lligant-se a la urea per a formar àcid úric, de carbonat amònic en urea. En realitat, l'àcid úric no es forma directament per síntesi a partir de cossos de molècula menor, sinó com a resultat de l'oxidació de la xantina i la hipoxantina; però reaccions prèvies en el curs de metabolisme de les purines ocorren en medi anaerobi.

La vida anaeròbia en els vegetals inferiors és l'objecte del capítol següent. Acusa els bacteriòlegs, a partir de Pasteur, per haver-se ocupat amb més interès «de l'agent que no del fenomen», de la descripció i la classificació d'espècies bacterianes, que no d'aspectes funcionals. Limitant-se a l'obra de Pasteur, que no és responsable de la desviació dels seguidors, René J. Dubos remarca observacions que depassen les implicacions immediates de les descobertes, i no poden convertir-se en realitzacions per la prioritat d'altres afanys. La influència del medi i de les modificacions intencionals de part de l'investigador sobre la vida dels microbis i, per extensió, del terreny en el curs de la malaltia són mencionades repetidament per Pasteur. La seva filosofia científica era, en aquests aspectes i en molts d'altres, ben avançada, considerant sovint conceptes genètics i evolutius d'adaptació.⁷ És curiosa aquesta menció crítica dels seguidors del gran químic francès, perquè *La vida anaeròbia* coincideix amb molts punts de vista expressats per ell. El comentari s'assembla en alguns aspectes a l'expressió de L. Henderson, anys més tard (1927) sobre el retard de la confirmació de les idees de Claude Bernard a causa de l'emergència de la bacteriologia i de les seves aplicacions mèdiques immediates: l'actitud descriptiva, amb poc contingut biològic i menys interès en les teories racionals predominà fins al principi del segle actual.¹⁵ Al marge de la crítica de la bacteriologia, en la tesi doctoral, i d'altres que havia sentit al meu pare sobre el predomini excessiu d'aquesta branca de la Medicina, el fet és que nosaltres cresquérem en un ambient de terror a la infecció i de precaucions extremes, possiblement motivades per les malvestats que la tuberculosi portà a la família. La monografia elemental *La infecció*, dirigida al públic no mèdic (1918), té un abast molt general, biològic,

i dóna una gran importància als mecanismes d'infecció, resposta i immunitat, i molt limitada a les descripcions i diferenciacions d'espècies microbianes.²⁵

Si en aquells temps era cert que en el camp de la microbiologia s'havien descartat els aspectes biològics, la virada ha estat clara en els anys posteriors. Bona part dels coneixements actuals sobre síntesi química, adaptació, genètica i altres branques de la Biologia s'han adquirit utilitzant espècies bacterianes i els seus canvis com a instruments d'estudi. Un bon exemple, entre molts que podríem indicar, és el capítol de Severo Ochoa en el llibre d'homenatge a August Pi i Sunyer, descrivint la síntesi de polinucleòtids per enzims d'origen bacterià, part de les investigacions que portaren el Premi Nobel a l'autor.²¹ La bioquímica, la bacteriologia, la immunocatàlisi ataquen sovint problemes veïns amb mètodes i vocabulari diferents: la integració eixampla els horitzons. La immunitat és en gran part un procés de biocatàlisi, i Ehrlich derivà el famós símil de la clau i el pany dels estudis d'Emil Fischer sobre especificitat dels enzims.

Entre aquestes observacions sobre química i bacteriologia és un esplai la reproducció d'un paràgraf de caient filosòfic: «Debe pensarse que algo ha de quedar de atávico, de los primeros pasos en el desenvolvimiento biológico, pues al instaurarse la vida en la Naturaleza, el conjunto viviente debía salir de lo inactivo y arrancar la fuerza toda del mundo mineral y de las energías que a éste animaban». La construcció del paràgraf, inclosa la *N* majúscula, sembla de l'avi de l'autor, Francesc Sunyer i Capdevila, més que no pas d'aquest, sobretot si considerem les idees dels últims anys; per exemple: la menció un xic derisòria del «criteri simple del positivista» en el paràgraf que tanca *Fisiología Humana*, o algunes de les manifestacions de *Principio y término de la Biología*.²⁶

Una generalització tan valuosa com certa ve de seguida: els mateixos mecanismes produeixen compostos iguals en l'home i en el món infinitament petit; abans ha parlat d'una manera semblant d'animals i vegetals. «La unidad está en todo», que anuncia el nom del llibre més important, bé que de caràcter molt diferent: *La unidad funcional*. Potser és manifestació d'un interès mantingut al llarg dels anys, com a traductor i comentador de Claude Bernard, de trobar a faltar aquí la menció de les *Leçons sur les Phénomènes de la vie communs aux Animaux et aux Végétaux*. El meu pare tenia aquest llibre a la seva biblioteca personal, i també a l'Institut de Fisiologia, però no puc precisar quan l'adquirí. Amb caràcter informatiu vull afegir que Francesc Sunyer i Capdevila, abans esmentat, adquirí la *Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale* el mateix any de la publicació (1865), i l'exemplar és ara a les meves mans, en contrast amb la pèrdua gairebé total dels llibres de la família, a conseqüència de la guerra civil.

Repeteix més tard, en el curs de la tesi, que alguns òrgans correntment consumidors d'oxigen «en certes condicions es passen sense la seva intervenció i viuen perfectament. El fetge i el múscul són, entre altres, bons exemples». Avui sabem més que això: en aquests òrgans alternen i es complementen les reaccions anaeròbies i amb oxigen, en la funció normal.

En el capítol dedicat a la hidròlisi es comenta que «per una llei natural prevista per raonament i derivada, no pas de l'observació directa, sinó de l'especulació intel·lectual», les bacteries anaeròbies són, en general, més nocives: fet també confirmat més tard, en particular pel que es refereix als fenòmens tòxics.

És curiós que, havent-se caracteritzat August Pi i Sunyer en tota la seva vida científica pel rigor en la terminologia, parla en tot aquest capítol de ptomatines, mentre que algunes publicacions anteriors adopten l'expressió actual, sense la *t*; la definició, en canvi, és molt clara: compostos procedents de la desintegració albuminosa, poc oxidats i de reacció bàsica. Les leucomatines són semblants, però formades pels animals superiors, en comptes de les bacteries; els alcaloides, també amb propietats similars, es formen en els vegetals superiors.

Podem comparar aquestes definicions amb les acceptades actualment: per exemple, les del *Diccionari* de Cardenal. Leucomaïna: nom comú donat als membres d'un extens grup de substàncies bàsiques o alcaloides, que existeixen normalment en diversos teixits i són el producte del metabolisme de les substàncies albuminoides. Alcaloide: principi bàsic d'origen vegetal que forma sals amb els àcids. Alcaloide animal: ptomaïna o leucomaïna. Alcaloide cadavèric: ptomaïna.

En discutir la formació d'indol i escatol menciona —sobre base especulativa— que en la molècula d'albúmina deuen existir nuclis aromàtics i cíclics, amb un àtom de nitrogen. Naturalment, ara sabem que el triptòfan correspon exactament a aquesta descripció, i que està relacionat amb la producció d'indol; la prolina i l'oxiprolina tenen un dels nuclis descrits. Els estudiants de Fisiologia a Barcelona d'abans de la guerra segurament recorden els murals amb els aminoàcids pintats durant els primers anys de servei del meu pare; quinze anys més tard no pensava que aquesta disposició molecular confirmada com a molt important en la química vegetal es presenta poques vegades en els animals.

Un altre senyal del pas del temps és la menció incidental de la colina sense sospita de la importància ulterior de l'ester acetílic. En canvi, divuit pàgines de *Sistema Neurovegetativo* constitueixen el capítol sobre el mitjancer vagal, a més de moltes mencions intercalades en el text.

Després de dedicar diverses pàgines a l'estudi d'espècies químiques que poden aïllar-se de diferents microbis i cultius, la tesi acaba amb dues anotacions de perspicàcia profunda: l'esdevenidor de l'estudi precís dels canvis

intramoleculars i l'enunciat que en la vida de les bactèries, com en la dels éssers superiors, la fase oxidativa és tardana, de restabliment i d'aportació d'energia. Aquest final brillant mostra una vegada més com, en aquest estudi, els camins per a arribar al cim a estones es perden entre la brossa, però l'orientació és segura i les conclusions són fecundes i precises.

* * *

Per tal de complementar el sumari de la tesi assenyalarem les referències a treballs i resultats experimentals. Ja hem dit al principi que aquesta informació és incidental, reforçant alguns punts de vista, i constitueix una part secundària del treball; de tota manera, proporciona informació d'interès sobre els problemes que preocupaven August Pi i Sunyer en els anys inicials de la seva carrera científica, i sobre els mètodes utilitzats per a resoldre'ls. Com diu l'autor, el propòsit de la tesi és l'anàlisi dels fets culminants, dels coneixements admesos com a certs o marcats encara amb l'estigma del dubte; però vol indicar també, quan ho creurà necessari, la seva opinió «fundada en la recerca experimental buscant l'explicació d'alguns conceptes encara obscurs». L'actitud és nova en el medi que el volta.

La primera referència és d'un «treball llegit fa dos anys a l'Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya, en què procurava demostrar els dos períodes químics de la desintegració albuminosa en els animals superiors». La bibliografia, tinguda per completa, del *Llibre d'Homenatge*, no cita aquest treball, publicat a la «Gaceta Médica Catalana»; més endavant explica que les observacions sobre aquest procés empalmen amb les de Ramon Turró.

Poques pàgines després esmenta que en gairebé totes les malalties i estats que representen una gran pèrdua d'albúmines, sense eliminació d'aquestes en substància, i en particular en la leucèmia, ha observat la presència de peptones en l'orina. No he trobat, tampoc, referència posterior a aquest estudi; sabem, però, que així ocorre en els processos malignes. La correlació entre les observacions de laboratori i els quadres clínics, l'acostament de la química a l'estudi de les funcions fisiològiques i patològiques, fou un altre interès persistent d'August Pi i Sunyer, ja revelat en aquestes aportacions primerenques. Cal recordar que publicà —en col·laboració amb Jesús M. Bellido— els primers estudis apareguts a Espanya sobre electrocardiografia²⁷ i contribuí als coneixements sobre diagnòstic i tractament de la diabetis, particularment en els anys que precediren el descobriment de la insulina. Més tard vorejà l'ensenyament de la Fisiopatologia, i sempre considerà el seu pare, Jaume Pi i Sunyer, catedràtic de Patologia General a la Facultat de Medicina de Barcelona, com un fisiopatòleg, prenent la perspectiva dels corrents científics de la seva època: la Memòria de doctorat

sobre *La fisiologia patològica de la ataxia locomotriz, la tabes y la esclerosis posterior de la médula* (1877), i el discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina, *Doctrina moderna del edema* (1886), són exemples d'aquesta orientació.

Tornant a *La vida anaeròbia*, en una nota a peu de plana l'autor parla de la demostració en una sèrie experimental que exposarà en una publicació posterior, de l'autodigestió en els teixits, complementària dels poders zimòtics dels microbis invasors, en les infeccions. Aquests estudis formen part de la sèrie iniciada amb Turró, inclosa finalment en les Memòries sobre immunitat natural publicades entre 1904 i 1909.

«En 1884, Gautier aïlla, per primera vegada, la xantocreatinina de l'extracte de carn; jo l'he separada del múscul fatigat.» La idea de la relació entre creatina, creatinina i funció muscular apareix diverses vegades en el curs de la tesi; no s'informa, però, dels mètodes d'identificació, quantitats trobades ni altres nocions que ara considerariem normals.

En els anys de la preparació de la Memòria doctoral l'autor es preocupava per la bioquímica analítica: «Si he de donar fe a les meves anàlisis, les protamines es troben en el cap de l'espermatozou, junt amb l'àcid nucleic i una altra proteïna, és a dir, formant una nucleoalbúmina, no pas una nucleïna simple, com se suposa de manera general».

Poques planes després descriu els experiments en gossos injectant hematoporfirina i estudiant l'eliminació de bilirubina. Els experiments són descrits més tard de manera completa en el «J. de Phys. et Pathol. Génér.» de París (1903).²⁴ Una nota de la tesi es refereix als estudis de Minkowski i Naunyn, amb l'anotació «setembre de 1901», signe de l'atenció amb què seguia els avenços en els seus camps de treball, i defuig l'error d'aquests autors d'atribuir *exclusivament* la formació de pigments biliars al fetge, tot i mencionar l'experiment clàssic amb fetges d'ànec, causa de la confusió, com assenyalà Virchow anys més tard.

Els mètodes de circulació artificial, emprats sovint en estudis més tardans, i en particular en les investigacions sobre sensibilitat pulmonar, són ja part de la tesi doctoral: practicant la circulació artificial en ronyons frescos i la perfusió amb sèrum abundant en hematoporfirina «prova la facilitat amb què aquesta travessa l'epiteli renal».

Fins aquí les indicacions d'investigació personal, en la tesi. Demostren, sense cap dubte, un veritable interès pels mètodes experimentals i representen moltes hores de feina passades al laboratori. ¿Per què no explica els experiments en forma més detallada, no dóna els resultats ni comenta les conclusions? Una interpretació és que no era aquesta la tècnica habitual per a la Memòria científica, a Espanya, al començament de segle. Però també és possible, coneixent l'esperit innovador d'August Pi i Sunyer, al llarg de tota la vida, que l'hauria portat a una exposició més completa i objectiva,

atribuir aquesta presentació a sagacitat intencional: que guardés els resultats i les dades i xifres pel temor de recepció freda d'una tesi massa factual, amb poc contingut «filosòfic». Cajal conta en els *Recuerdos de mi vida* que perdé les primeres oposicions a càtedra per aquest «defecte», i tot sembla indicar que no es manifestà un inici de canvi, al principi gairebé clandestí, fins el 1906, que l'històleg aragonès guanyà el Premi Nobel i valorà així la descripció detallada dels fets. Però tot això és embrancar-se en hipòtesis, i hem de tornar a la realitat.

* * *

En l'anàlisi succinta de l'evolució dels coneixements i les idees des de la publicació de *La vida anaeròbia* seguirem un mètode semblant a l'utilitzat fins aquí. Així, deixarem de banda els detalls sobre les múltiples reaccions i processos estudiats, per dirigir-nos a les idees essencials i ocupar-nos, com a nota marginal, d'un nombre reduït de punts específics particularment importants. Té un valor molt limitat, i era impossible de preveure, al temps de la tesi, si una reacció química es desenrotlla seguint una via o altra; en canvi, cal subratllar l'alè inspirat i la visió ampla que s'avancen al temps en la concepció i la descripció bàsica dels processos.

L'existència i la significació de la vida anaeròbia en les espècies bacterianes i en els vegetals i animals superiors són ben establertes. El creixement ràpid de l'enzimologia ens ha portat la identificació, la purificació i en molts de casos la cristallització dels ferments cel·lulars que intervenen en les cadenes i els cicles de reaccions químiques del metabolisme intermediari. A mesura que augmenten els nostres coneixements sobre els passos successius de les síntesis i les degradacions orgàniques, aeròbies i anaeròbies, i la relació entre els canvis funcionals i les alteracions del metabolisme cel·lular, s'ha despertat més interès pels mecanismes de regulació i el paper dels diferents factors: metabolits, coenzims, hormones i ions metàl·lics i d'hidrogen. No ha estat atorgada encara la medalla i el quilo d'or pur, oferts per l'Acadèmia de Ciències de la Primera República Francesa en els últims anys del segle XVIII, a qui donés la millor resposta a la pregunta: «Quines són les característiques distintives de les substàncies que actuen com a ferments i de les que són capaces de fermentar». Però els camins cap a la solució s'aclareixen, i comptem amb dos mètodes particularment útils en els estudis de biosíntesi: l'ús d'isotops com a àtoms marcats —de manera incidental direm que August Pi i Sunyer publicà, el 1939, quan el mètode era una novetat, un article informatiu sobre el seu valor i aplicacions— i els sistemes enzimàtics isolats, que ens informen sobre passos intermediaris de les cadenes reaccionals.

El concepte d'oxidació s'ha ampliat, des de l'addició d'oxigen a una molècula simple fins a incloure processos en què hom sostreu hidrogen, la

qual cosa equival a sostracció d'electró o càrregues negatives. L'oxigen és un dels diversos i abundants acceptors d'hidrogen. La reducció és l'operació contrària: addició d'hidrogen o d'electrons. Les oxidacions i reduccions no poden produir-se de manera independent: cada substància oxidada pressuposa i s'acompanya d'una altra de reduïda, moltes vegades un acceptor passatger que contribueix a la transferència. Les oxidacions són exergòniques o exotèrmiques, és a dir, alliberen energia. L'equilibri termodinàmic no és, però, l'únic factor. Fa pocs mesos, a la conferència inaugural de la reunió de Societats Europees de Bioquímica, H. A. Krebs subratllà la importància de l'adaptació que mostren les reaccions a les necessitats i circumstàncies variables de les cèl·lules. El fetge pot «triar» entre la degradació —essencialment oxidativa— i la síntesi —essencialment anaeròbia— d'hidrats de carboni. «Tots dos processos ocorren en la mateixa cèl·lula, en gran part en el mateix compartiment, i empen, parcialment, els mateixos enzims. La direcció dels processos metabòlics no depèn solament del balanç termodinàmic; a més, existeixen mecanismes de control que poden estimular o bloquejar les accions enzimàtiques. Els enzims són més que agents catalítics: contenen mecanismes que poden regular l'activitat».¹⁶ Aquesta observació, referent a fases particulars dels processos metabòlics, no contradiu el fet que sovint la síntesi d'un producte de reserva —per exemple, glucogen o àcids grassos— segueixi camins diferents de la desassimilació. La producció de glucogen a partir de glucosa passa per l'estació intermediària de fosfat d'uridina, mentre que la catabòlia és una fosforòlisi sota la influència de l'enzim fosforilasa. També són diferents els coenzims de la síntesi d'àcids grassos partint d'acetat, i de l'oxidació a acetats actius.

Un cas ben estudiat de reaccions successives aeròbies i anaeròbies, complementant-se mútuament, el trobem en el metabolisme intermediari dels hidrats de carboni, lligat als canvis energètics de la contracció muscular. August Pi i Sunyer escrivia en *La vida anaeròbia* que el múscul pot seguir acomplint la funció mecànica de contracció, que representa una despesa energètica molt important, sense glucosa. Sabem ara que tampoc no requereix oxigen, en algunes de les fases del cicle energètic, precisament quan transforma l'energia química en mecànica. Probablement la significació d'aquest procés és més ampla. El múscul és estimulat artificialment per mètodes simples, pot treballar en condicions diferents i ben controlades, i el rendiment mecànic és fàcil de mesurar i de relacionar amb els canvis químics i energètics; per aquestes raons es presta molt a l'estudi dels canvis metabòlics en els teixits vivents, i reaccions semblants poden ocórrer en d'altres sistemes cel·lulars. Si coneixem millor les del múscul és perquè és aprofitat com un bon instrument d'estudi.

La degradació catabòlica procedeix pas a pas, gradualment, amb alliberació de quantitats limitades d'energia cada vegada; d'aquesta manera és

fàcil la conversió en una forma biològicament útil en comptes de malgastar-la, en la major part com a calor. Un símil repetit sovint és de baixar una escala tot aturant-se a cada replà on convingui, o tirar-se des d'una finestra del quart pis. La reacció més important en aquest sentit és la formació d'adenosina-trifosfat (ATP) a partir d'adenosina-difosfat (ADP) i fosfat inorgànic (P i). L'energia alliberada en reaccions exergòniques simultànies s'aprofita per a agregar el fosfat inorgànic, de poc valor energètic, a ADP, que es converteix en ATP, amb guany considerable de l'energia en dipòsit. ATP és la font energètica més important per al treball químic, osmòtic i mecànic que es realitza contínuament en els éssers vivents; en molts d'aspectes actua com a intermediari de les reaccions oxidatives que es realitzen en els teixits i les activitats biològiques.

ATP pot formar-se en reaccions aeròbies i anaeròbies, confirmant-se així la tesi capital de *La vida anaeròbia* en relació amb un dels compostos més importants en les funcions orgàniques. L'oxidació anaeròbia principal és la generació d'ATP amb conversió prèvia d'aldehid fosfoglicèric en l'àcid corresponent; el procés de l'oxidació aeròbia és part de la cadena respiratòria.

La reacció oxidativa dóna més energia per molècula. Per exemple: l'escissió de glucosa a àcid làctic allibera 57 milicalories per mola de glucosa, aproximadament, i es formen dues molècules d'ATP, mentre que en el procés complicat d'oxidació total de la glucosa s'allibera una quantitat d'energia deu vegades més gran i es forma quinze vegades més d'ATP. D'acord amb aquestes xifres la fosforilització oxidativa proporciona prop del 90 % de l'energia als organismes aerobis;³⁰ però s'ha confirmat plenament i mesurat d'una manera precisa l'aportació energètica, també valuosa, d'origen anaerobi, la seva exclusivitat en algunes fases dels processos bioquímics i la possibilitat de substituir les reaccions oxidatives, si més no, temporalment.

La contracció muscular és específicament un moment anaerobi, amb escissió de la glucosa fins a àcid làctic o àcid pirúvic, i producció de treball mecànic. La conversió d'àcid pirúvic a àcid làctic que ocorre en el múscul esquelètic que treballa en condicions de falta absoluta o relativa d'oxigen, gairebé havia estat prevista en *La vida anaeròbia*. En músculs isolats que es contreuen en una atmosfera de nitrogen —com s'han obtingut bona part dels resultats experimentals, i en particular els que daten d'alguns anys—, o en músculs normals en condicions d'exercici màxim. En presència d'oxigen en quantitat suficient, l'àcid pirúvic s'oxida fins a CO₂ i H₂O per passos intermediaris complicats. El fet és que la resposta mecànica del múscul *no* va acompanyada d'augment immediat en el consum d'oxigen, que ve *després* de la contracció, i així es poden separar dues fases consecutives, anaeròbia o de contracció, i oxidativa o de restabliment.

PUBLICACIONS DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES

TREBALLS DE LA
SOCIETAT DE BIOLOGÍA

ANY PRIMER. 1913

PUBLICATS SOTA LA DIRECCIÓ

DE

A. PI SUÑER

MEMBRE DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES



INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

PALAU DE LA DIPUTACIÓ

BARCELONA

La glucòlisi i també l'oxidació de part de l'àcid làctic o pirúvic contribueixen a la producció dels lligams fosfòrics rics d'energia (P). L'oxidació completa de dues molècules d'àcid pirúvic o àcid làctic proporciona energia suficient per a obtenir cinc molècules de glucosa, a base de deu molècules d'àcid. El fosfat de creatina en els vertebrats i el fosfat d'arginina en els invertebrats representen una forma apta de reserva d'energia química fàcilment utilitzable en el moment que convingui, pel múscul, el teixit nerviós, l'òrgan elèctric dels peixos, i probablement —segons que hem dit abans— per altres òrgans i teixits.³¹ Fins en el múscul en condicions normals, en la funció corporal, l'aportació d'oxigen és insuficient quan el treball és intens i la contracció és, en efecte, anaeròbia per llarga estona, si hom considera la necessitat d'oxigen i la relaciona amb el que arriba des de la sang.

La separació d'hidrogen en les fases intermediàries d'aquest procés, i de molts d'altres, és catalitzada per dehidrogenases, en bon nombre identificades i aïllades. Els enzims aeròbics utilitzen l'oxigen com a acceptor; la majoria de les deshidrogenases són anaeròbies i aprofiten d'altres acceptors, per exemple coenzim I, difosfopiridina-nucleòtid (DPN) o trifosfopiridina-nucleòtid, coenzim II, que podem anomenar, amb terminologia més moderna, NAD i NADP.

Per a donar una idea —si així cal— del que representa la descripció de les diferents fases d'aquest cicle, en el qual les reaccions anaeròbies tenen tanta importància, n'hi ha prou amb la indicació dels premis Nobel atorgats per investigacions lligades a aquest camp, amb posterioritat a la publicació de *La vida anaeròbia*: Meyerhof, Hill, Krebs, Cori, Lipmann, Theorell, Ochoa. A la mateixa llista, Warburg observa que les cèl·lules normals obtenen, en última instància, la major part de l'energia per mitjà de processos oxidatius, en contrast amb les cèl·lules tumorals malignes que la deriven de processos anoxibòtics. ¿Per què perden la diferenciació les cèl·lules que obtenen l'energia per reaccions anaeròbies? Hom sap ja de temps, abans de l'aïllament d'enzims cristallitzats i del descobriment de la fosforilització oxidativa, que la fermentació requereix menys diferenciació morfològica que la respiració, i fins el llevat es «rejuveneix» ràpidament en contacte amb l'oxigen. «Si l'estructura del llevat no pot ésser mantinguda per la fermentació, és natural que ocorri el mateix amb cèl·lules més diferenciades, a mida que la glucòlisi substitueix de manera progressiva la respiració».³⁵ En el curs evolutiu de les cèl·lules tumorals coexisteixen els dos tipus de reacció, aeròbia i anaeròbia. Gause ha estudiat la possibilitat d'obtenció d'antibiòtics que actuïn de manera preferent sobre les cèl·lules canceroses, pel camí de la selecció de mutants de *Sac. cerevisiae* amb respiració deficient, que utilitza per a sedassar els possibles compostos actius, basant-se en la semblança metabòlica entre aquests cultius microbians i les cèl·lules tumorals.¹¹ L'autor rus

comenta la generalitat del fenomen biològic en una remarca que recorda *La vida anaeròbia*.

Les condicions del metabolisme anaerobi s'han estudiat també en el cor. Experiments en gossos mostren que amb continguts d'oxigen a la sang per sota de 9 ml/100 ml les reaccions anaeròbies predominen, amb augment del quocient respiratori i s'acumula l'àcid làctic en el miocardi. Si hom calcula l'eficiència de l'operació, com es fa normalment, en relació amb el consum d'oxigen, l'augment és considerable perquè el cor manté un bon treball mecànic amb consum insignificant.² Amb mètodes de perfusió, en rebaixar l'arribada d'oxigen es produeix una depleció de glucogen del múscul cardíac, a causa de la glucòlisi anaeròbia.⁵ La possibilitat de mantenir l'activitat cardíaca, menys intensa, rítmica, en condicions anòxiques, a base de glucòlisi, es demostra també per la greu alteració funcional quan s'inhibeix la degradació anaeròbia mitjançant l'addició de 2-d-oxiglucosa o de iodacetat al medi; a més de la incapacitat d'altres sucres per a conservar la contracció.³⁶ El sosteniment d'una activitat cardíaca marginal, disminuïda però encara efectiva, per reaccions anaeròbies ha passat d'ésser una troballa fisiològica important a guanyar aplicació immediata als mètodes cada vegada més atrevits i més estesos de la cirurgia cardíaca.

A mitjan segle passat, referint-se a la *vie sans air*, Pasteur insinuà que l'oxidació aprofitant l'oxigen molecular era precedida per un tipus més primitiu de metabolisme, sense oxigen.⁶ Hem vist que organismes simples, com els llevats i algunes bacteries, creixen i es multipliquen en medis amb nitrogen i sals, més hidrats de carboni utilitzats en les conversions energètiques. Espècies més desenrotllades viuen també en medis totalment anaerobis o amb tensions molt baixes d'oxigen; protozous, celenterats, cucs, equinoderms, molluscs del fons del mar i dels llacs amb poc moviment de les aigües, paràsits en el budell. Com a fenomen molt general coneixem la possibilitat, en gran nombre d'espècies, de transició total o parcial del metabolisme aerobi a anaerobi quan la tensió d'oxigen baixa per sota d'un cert nivell. Aquesta tensió crítica varia segons les espècies i les circumstàncies. Els processos anaeròbics productors d'energia són més variats en els invertebrats que en els vertebrats, i la fermentació làctica és una reacció comuna a tots dos grups.⁴

Sortint del camp de la bioquímica, tancarem aquestes apreciacions amb dos comentaris al marge de la línia principal: el paper d'August Pi i Sunyer en la renovació de l'ensenyament de la Farmacologia a la Universitat de Barcelona, per l'acció del seu col·laborador i amic més constant, Jesús M. Bellido, i la seva influència en l'establiment del nou pla d'estudis de Medicina, actuant com a membre del Patronat Universitari. Per això és escaient d'anotar que la reducció anaeròbia és un pas en els mecanismes de detoxicació

de moltes drogues. Bons exemples són l'hidrat de cloral, els nitrats aromàtics, l'acetofenona i l'àcid nitrobenzoic.

L'aplicació creixent d'oxigen hiperbàric i els estudis sobre els mecanismes d'acció han contribuït a confirmar la dita de Pasteur sobre l'acció nociva de l'oxigen per a certes espècies bacterianes. L'oxigen hiperbàric s'utilitza per al tractament de les infeccions anaeròbies: *in vitro* s'obté inhibició del creixement de les bactèries patògenes, i s'han observat resultats satisfactoris en el tractament de malalts amb gangrena gasosa.³⁴ L'acció tòxica de l'oxigen fou estudiada per Paul Bert, que demostrà que és un fenomen molt estès, observable en bactèries, plantes, animals inferiors i animals superiors, i arribà a la conclusió que els efectes nocius de l'oxigen són deguts a inhibició de les reaccions metabòliques a nivell cel·lular.¹⁴ És curiós que aquests estudis, gairebé simultanis i complementaris en molts d'aspectes amb els de Pasteur, no s'hi relacionessin fins molt més tard, constituint un cos de doctrina unificat. L'oxigen a pressió exerceix efecte bacteriostàtic sobre els microbis anaerobis i particularment el *Cl. perfringens*, però és menys efectiu sobre els seus productes metabòlics;¹⁰ fins i tot la toxina tetànica, considerada sensible a l'oxidació, resisteix l'oxigenació hiperbàrica, la qual cosa sembla confirmar el punt de vista de Paul Bert.

* * *

En el primer paràgraf de la meva tesi doctoral, el 1929, escrivia: «Fa vint-i-vuit anys, amb igual motiu que em presento ara a vosaltres, el meu pare, August Pi i Sunyer, llegia la seva tesi sobre *La vida anaeròbia*. El meu estudi s'ocupa d'un tema relacionat amb aquell. El concepte de vida anaeròbia i l'apreciació de la seva importància han canviat des d'aleshores. El progrés ha estat molt important, la qual cosa demostra l'encert del meu pare en triar aquest tema. Ara, el problema de les operacions anaeròbies en els fenòmens vitals interessa encara més. Per això crec complir un deure amb qui ha dirigit la meva modesta preparació biològica i ha fet possible, en el lapse transcorregut entre les dues tesis, la fundació a Barcelona d'un centre experimental on es pot treballar en condicions apreciables de material i informació, en tornar sobre el tema, recordar la data de gener de 1901».²⁹

Tot això ara és molt remot. Han passat trenta-sis anys més. August Pi i Sunyer completà els vint anys de vida docent a Barcelona amb vint anys a Caracas, de caràcter diferent. En el primer període realitzà el millor de les seves investigacions experimentals: a Veneçuela, per primera vegada amb una posició *full time*, a seixanta anys, creà un nou Institut, més ric i més ben dotat que el de Barcelona, i les seves publicacions són de caràcter més general: antologies científiques, obres de caire filosòfic, i els dos grans

tractats, *Sistema Neurovegetativo i Fisiologia Humana*, aquest en col·laboració amb el seu germà Santiago.

La dedicatòria de *La Sensibilidad Trófica* (1941) subratlla les misèries de la guerra i la interrupció de la continuïtat normal: «A Ramon Turró, que obrí el camí, i als meus col·laboradors, que han contribuït als estudis experimentals sobre sensibilitat tròfica, reunits, altra vegada en aquesta pàgina, com en els anys en què constituïen un nucli, i ara dispersos pel món».

En aquests anys, nous descobriments han contribuït a fer que la tesi central de *La vida anaeròbia* aparegui cada vegada més certa, més profunda i fecunda: les cèl·lules vives, amb indiferència de llurs peculiaritats i característiques, deriven totes l'energia requerida per llurs processos del mateix tipus general de reaccions químiques, i les anaeròbies en constitueixen un aspecte molt important. Com diu Dubos, «això proveeix una base per a la doctrina de la unitat biològica de la vida, un dels conceptes filosòfics més significatius de la ciència moderna».⁷

«La ciència», ha escrit Albert Einstein, adreçant-se als estudiants de Columbia University», com a fet existent i complet, és el més objectiu entre els coneixements de l'home. Però la ciència en progrés, la construcció científica, l'estímul que mou l'investigador són tan subjectius i tan condicionats psicològicament com qualsevol altra branca de l'esforç humà.» El primer estudi científic d'August Pi i Sunyer ja revela les motivacions que l'impulsaren al llarg de la seva vida, i els trets dominants del seu treball i del seu caràcter: curiositat insaciable, seguretat en la informació, capacitat per a valorar i una mirada cap al lluny, plena de fe, d'esperança i de caritat, fins en els dies més tèrbols i més difícils.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELOUS, J. E. et J. ALOY. *Sur l'existence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice*. C. R. Acad. Scienc. Paris, 137: 885, 1903. *Sur la présence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice*. C. R. Soc. Biol. Paris, 55: 1535, 1903.
2. BALLINGER, W. F. and H. VOLLENWEIDER. *Anaerobic metabolism of Heart*. Circul. Res. 11: 681, 1962.
3. BERNARD, CLAUDE. *Leçons sur les Phénomènes de la Vie communs aux Animaux et aux Végétaux* Cours de Physiologie Générale du Museum d'Histoire Naturelle, Paris, J. B. Bailliere et fils, 1879.
4. VON BRANDT, TH. *Anaerobiosis in Invertebrates*. Biodynamica Monographs, Normandy, Missouri, 1946.
5. CARTER, D. and D. C. SABINSON. *Myocardial Metabolism during perfusion of the coronary circulation with gaseous oxygen*, Surgery, 49: 625, 1961.
6. CORI, C. F. *Carbohydrates*, en «Concepts in Biochemistry». Sixth International Congress of Biochemistry, New York, 1964.
7. DUBOS, RENÉ J. *Pasteur and Modern Science*, en «The Pasteur Fermentation Centennial», 1857-1957. Chas. Pfizer & Co. Inc. New York, 1958.
8. DUMAS, J. B. A. et J. B. J. BOUSSINGAULT. *Essai de Statistique Chimique des Êtres organisés*. Paris (1841).

9. FISCHER, EMIL. *Untersuchungen über Amino-sauren, Polypeptide und Proteine*. Springer, Berlin, 1906.
10. FREDETTE, V. *Effect of Hyperbaric Oxygen on Anaerobic Bacteria and Toxins*. *Annals N. Y. Acad. Scienc.* 117: 736, 1965.
11. GAUSE, G. F. *Some theoretical problems in the search for anticancer antibiotics*, en «The Pasteur Fermentation Centennial», 1857-1957. Chas. Pfizer & Co., Inc. New York, 1958.
12. GAUTIER, ARMAND. *La Chimie de la Cellule Vivante*. Préface. Masson, Paris, 1894.
13. GAUTIER, ARMAND. *Les Toxines Microbiennes et Animales*. Soc. D'Edit. Scientifique, Paris, 1897.
14. HAUGARD, N. *Poisoning of Cellular Reactions by Oxygen*, en «Hyperbaric Oxygenation» *Ann. N. Y. Acad. Scienc.* 117: 736, 1965.
15. HENDERSON, L. J. *Prefaci. Cl. Bernard -An Introduction to the Study of Experimental Medicine*, Transl. by C. Greene. Macmillan, New York, 1927.
16. KREBS, H. A. Conferència Inaugural, Federació de Societats Europees de Bioquímica (Sumari, Medical Trib.) Viena, 1965.
17. LAVOISIER, A. L. *Mémoire sur la respiration des animaux*, *Mem. Acad. Scienc. Paris*, p. 185, 1777.
18. LAVOISIER, A. L. et P. S. LAPLACE. *Mémoire sur la Chaleur*. *Mem. Acad. Scienc. Paris*, p. 355, 1780.
19. LAVOISIER, A. L. et P. SÉGUIN. *Première Mémoire sur la Respiration des Animaux*. *Mem. Acad. Scienc. Paris*, p. 185, 1789.
20. MC. ELROY W. D. *Energy and Life*, en «Concepts in Biochemistry». Sixth International Congress of Biochemistry, New York, 1964.
21. OCHOA, S. *Síntesis Enzimática de Polinucleótidos similares al ácido ribonucleico*, en «Homenaje al Dr. A. Pi Suñer, ofrecido por sus colaboradores, amigos y discípulos con motivo del Cincuentenario de su exaltación al Profesorado». México, D. F. 1956.
22. PANUM, S. *Vichow's Arch f. pathol. Anatom. und Physiol.* 1863 (citació de Gautier).
23. PASTEUR, L. *Oeuvres*, vol. II, p. 137 (1861) i 544 (1863), Masson, Paris, 1922-1939.
24. PI SUNYER, A. *Fonction fixatrice du foie sur les produits de dédoublement de l'hémoglobine*. *J. Phys. et Pathol. Gen. Paris*, 5: 1052, 1903.
26. PI SUNYER, A. *Principio y Término de la Biología*, Col. Vargas, Caracas, 1941.
27. PI SUNYER, A., y J. M. BELLIDO. *La Electrocardiografía*, en el «Manual de Medicina Interna», de T. Hernando y G. Marañón, Madrid, 1916.
28. PI SUNYER, A., y S. PI SUNYER. *Fisiología Humana*, Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1962.
29. PI SUNYER, J. *El Equilibrio de Óxido-Reducción en los Tejidos*. Tesis Doctoral. «Rev. Med. de Barcelona», 13: 25, 1930.
30. PINCHOT, G. B. *Mechanisms of Oxidative Phosphorylation-Observations and Speculation*. *Perspect. in Biol. and Med.* Univ. Chicago Press, 8: 180, 1965.
31. POPJÁK, P. *Biological Synthesis*, en «Lectures on the Scient. Basis of Medicine», III: 17. Univ. of London Athlne Press, 1955.
33. SELMI, L. *Sulla esistenza di principi alcaloidici naturali dei visceri freschi et putrefacti*. *Acad. Scienze, Bologna*, 1875.
34. STANDELL, G. B., D. BOUHOUTSOS, et al. *The Effect of Hyperbaric Oxygen on Anaerobic and Aerobic Infections*. A. M. A. Scient. Exhib. New York, 1965.
35. WARBURG, O. *On the origin of cancer cells*. *Science*, 123: 309, 1956.
36. YANG, W. C. *Anaerobic functional activity of isolated rabbit atria*. *Amer. J. Physiol.* 205: 781, 1964.

INICIACIÓ A LA BIOLOGIA EXPERIMENTAL

**La col·laboració amb Ramon Turró: estudis sobre
la immunitat natural i adquirida**

pel doctor

PERE DOMINGO I SANJUAN

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans

Quan August Pi i Sunyer nasqué a Barcelona, el 12 d'agost de 1879, el seu pare, el professor Jaume Pi i Sunyer, persona de gran relleu moral i científic i un dels clínics més distingits de la Barcelona del seu temps, era considerat el capdavanter del nou anhel, sorgit aleshores arreu del món, que s'incorporava alhora la ciència i els mètodes, els descobriments i les formes en què foren realitzats. Magendie i Claude Bernard, Pasteur i Koch, Étienne Jules Marey i Brown-Sequard, Hermann von Helmholtz i Karl Ludwig... havien forjat ja les noves vies. A Espanya, però, es vivien unes idees que bé que científiques en llur pretensió, estaven atapeïdes de raonaments lògics buits de sana matèria. Els auditoris escoltaven embadalits les savieses d'homes excepcionals com Letamendi, però no comprenien les humils paraules de Jaume Pi i Sunyer quan els deia: «La glòria d'una descoberta científica no pertany a qui primer l'ha endevinada, ans a qui primer l'ha demostrada». August, infant encara, sentia aquestes paraules del seu pare, i les escoltava després de llavis de Turró, repetides en el temps una i mil vegades: «Àdhuc el somni podia ésser l'inspirador d'un avenç, però per més lògic que fos, calia el treball que el demostrés cert per a convertir-lo en avenç científic».

Neix així en August Pi i Sunyer l'afany pel treball experimental; les paraules del seu pare no eren fred saber, ans fervorosa emoció; i amb emoció continua recordant-les-hi Ramon Turró no deixant que s'apaguin en ell. August, que veu en Turró, rediviva, la imatge espiritual del pare, no esperava, per tant, dels plantejaments científics, compensacions degudes a la sort, si no rebien la fecunditat del treball experimental que permetés de portar-los a la comprovació comuna.

Quan el professor Jaume Pi moria, l'any 1897, August tenia divuit anys i es trobava cursant a Barcelona els estudis de Medicina. La influència de Turró sobre ell havia començat des que, essent gairebé un infant, Turró visitava la llar del pare d'August, i en llargues converses discutien els esdeveniments generals d'aquells temps excitants i, més concretament, els d'ordre científic, entre els quals figurava una *Memòria sobre la circulació de la sang*,¹ que constituïa el primer treball científic que havia publicat Turró.

Al Laboratori de Patologia General, creat i vitalitzat més tard pel pare d'August, i on treballaven com a auxiliars Turró i Valentí Carulla, que després fou rector de la Universitat de Barcelona, es reunien molts metges interessats a comentar els últims esdeveniments científics de la Medicina del moment, mentre que Turró s'afanyava a estudiar Bacteriologia i els podia mostrar els primers bacils de Koch conreats i tenyits a Barcelona. També n'era visita aquell sant home que es digué mossèn Cinto Verdaguer, que pujava fatigosament les altes escales que hi conduïen, esperant els reconfortants optimismes que la seva mancada salut necessitava, quan Turró, tot observant al microscopi els espunts que li portava, li deia: «Es troba millor; ja a penes hi ha bacils». I baixava il·lusionat l'escala tot pensant: «I, tanmateix, em sento morir».

August, estudiant de batxillerat, també hi anava: de primer, per veure els batecs del cor del conill o com corria la sang pels capil·lars de la membrana interdigital de la granota; més tard, ja estudiant de Medicina, a contemplar la fagocitosi bacteriana realitzada pels leucòcits de Metchnikoff, les colònies de bacils de Koch als tubs de conreu, o les lesions experimentals que aquests gèrmens produïen al cobai.

Aquell trist any de 1897, en morir el doctor Jaume Pi, Turró i August se sentien orfes, alhora, tant de pare com de mestre. Turró, home de quaranta-tres anys, en tenia gairebé vint-i-cinc més que August i se'l mirava com el fill que mai no havia tingut. Per a tots dos era semblant la pena que sentien. I aquell Laboratori, absents les il·lusions i els encoratjaments del Mestre, restà sense sentit. Un laboratori d'anàlisi clínica, situat al carrer de Lancàster, i el Laboratori que Ferran dirigia per designació del municipi de la ciutat, permeteren encara els treballs sobre els misteris de la immunitat que Turró, delerosament, realitzava tot sol. En aquells nous llocs continuaren veient-se, August molt interessat a assolir els distints nivells corresponents a la seva formació mèdica, mentre que Turró li feia comprendre els avenços que es produïen en el camp de la immunitat natural o adquirida, o li mostrava els cultius del vibrió del còlera, tan pacífic quan es mantenia en aquells tubs de germinació, com terrífic era dins l'aigua per a beure. August veia Turró manipular aquells éssers vius, injectar-los al cobai, portar-los en contacte amb els extrems procedents de diferents òrgans, i com els observava després al microscopi, mentre li deia: «Mira: ací els tens modificats, inflats fins a rebentar, convertits en matèria inofensiva mercès a l'acció de les substàncies amb què el medi intern i cel·lular compta per tal de digerir les matèries orgàniques estranyes que arriben a posar-se en contacte amb elles».

L'edat i la formació d'August no permetien encara a aquest de copsar tot l'abast d'aquell horitzó; però, pas a pas, aquelles idees plenes de fervorós entusiasme penetraven en ell tot diluint-se amb aquelles altres, més fetes i

probablement menys sentides, que integraven el *curriculum* de la seva formació professional.

Després de l'any 1897, mentre August continuà estudiant Medicina, Turró cercava les demostracions de la immunitat natural, que sorgien plenes de realitats contradictòries, però que, així i tot, donaven la deguda matèria experimental al seu cos de doctrina exposat tres anys abans a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona sota el títol *La Inmunidad*.² Calia deixar passar encara sis anys més i que August Pi es doctorés, mentre Turró anava investigant un xic a les palpentes, per tal que es produís una col·laboració formal que permetés de demostrar o abandonar aquells conceptes.

August no era, per temperament, persona a qui hom pogués proposar un tema d'investigació pensant que l'acceptaria incondicionalment; tanmateix sabia escoltar atentament, pensar en allò escoltat, documentar-se, treballar, analitzar els resultats una vegada i una altra; raonar sobre allò estudiat i, a la fi, concretar el valor dels resultats experimentals obtinguts. Doncs, a l'igual que Turró sabé inspirar-se en el sentit ètic i científic del pare d'August, en els seus afanys de treballador, ho va fer aquest en cercar el mestratge de Turró. Així s'explica la comunió espiritual i de treball d'aquells dos homes, unitat pertorbada, tant per les obligacions degudes als respectius ascensos i afeccions a nous temes, com per les responsabilitats de treball.

Però els tipus dels respectius valers eren molt diferents, com ho era també la manera en què cada un d'ells havia adquirit la seva formació científica, plena de bohèmia en l'un, i de disciplina en l'altre. August fruïa escoltant raonar Turró sobre els nous esdeveniments de la Medicina experimental, als quals donava relleus ben diferents a les interpretacions que oferien els propis descobridors. Turró preparava aleshores uns extrems d'òrgans dels quals investigava les propietats bacteriolítiques, mentre es perdia en els camins d'una química, poc coneguda, i que August posava a to orientant-la pels més ortodoxos camins propis d'aquella època.

Hem dit en un altre lloc que en el rejoc entre el saber, per una banda, i el meditar, treballar i aprofundir en allò sabut, per l'altra, prengué peu la col·laboració d'ambdós amics. August comprenia Turró i el veia amb la natural i respectuosa actitud que correspon a la contemplació d'un savi; Turró, observant Pi i Sunyer, adquiria una clara idea de la necessitat que ara tenia dels sistematitzats coneixements que a l'hora de la seva formació professional havia menyspreat.

Estudiant-se l'un a l'altre, tots dos compregueren com eren difícils de superposar les respectives imatges de llurs assimilats coneixements: August sabia ja més coses pertanyents al món de les ciències fisiològiques que no pas Turró, i les mantenia més ben ordenades al seu coneixement. Però Turró jerarquitzava millor el que sabia. La formació d'August li havia fet

necessària la lectura de molts treballs d'interès ja caducat, però vigents encara en els programes oficials. Turró no s'havia pres mai la molèstia de continuar llegint res que de bon començament no li hagués interessat; però llegia i rellegia, destriant-les en tots els aspectes, aquelles aportacions a la ciència marcades amb el segell de la genialitat.

Al llarg del temps, August va tenir una idea tan clara del que Turró sabia com del que ignorava, sobretot del bàsic saber d'aquell temps, saber que moltes vegades més ho semblava que no pas ho era, del saber circumstancial que obeïa més a les necessitats de trobar explicació als fenòmens de la vida lligats a la Medicina que no pas les materialitzades observacions i demostracions que són pròpies del veritable saber.

L'any 1900 August Pi presentava la seva tesi de doctorat sobre *La vida anaeròbia*,³ que editava l'any següent. En un altre capítol d'aquest mateix llibre, el doctor Jaume Pi-Sunyer i Bayo el comenta, ben brillantment per cert. El citat treball complagué tant el seu autor, com Ramon Turró. Tots dos hi veieren una encertada exposició del present i amples temes per a una futura col·laboració científica.

August seguia, ensems, interessat a guanyar noves i importants posicions de treballs. L'any 1902 era ja professor auxiliar de Fisiologia de Barcelona, i el 1904, catedràtic de Fisiologia de la Facultat de Medicina de Sevilla. Però la terra l'atreia, i, més encara, el mestratge de Turró. Robant espai a l'espai i temps al temps, tots dos possibilitaren una col·laboració el fruit de la qual fou la Memòria presentada a Madrid l'any 1904 amb el títol *Mecanismes fisiològics de la Immunitat natural*,⁴ en la qual comprenen la immunitat com un acte metabòlic més dels tants que l'organisme ha de realitzar per mantenir incòlume el bon ordre de la seva integritat química. Fer de la immunitat un component metabòlic, en un moment científic com el que es vivia, quan tot just s'acabava de comprendre, per una banda, la doctrina exclusivista de Metchnikoff, amb el guerrear dels seus leucòcits, i per l'altra, la visió immunitària de Paul Ehrlich, que imaginava compostos químics amb teòriques cadenes laterals susceptibles de fixar antigens tòxics, per a després alliberar-los anodins, era una pretensió excessivament ambiciosa. Però aquest treball anà seguit de dos més, també en col·laboració: l'un publicat amb el títol *Les bacteriolisines naturals*,⁵ i l'altre, presentat al XVI Congrés Internacional de Medicina celebrat a Budapest l'any 1909, amb el títol *Les propietats bacteriolítiques dels teixits*,⁶ que mostraven que d'arreu de l'organisme, cercant en els teixits més dissímils, podien extreure's materials dotats d'acció bacteriolítica.

¿Quina circumstància féu possible aquella íntima col·laboració científica? ¿De quina manera un professor de Sevilla, a més de mil quilòmetres de distància, podia unir els seus esforços a un immunòleg de Barcelona per tal que aquella estreta col·laboració no es trenqués

El mes de gener de l'any 1908 era president de l'Associació Catalana d'Estudiants una persona la vida de la qual tingué cura després de mostrar-nos els insignes prestigis: ens referim a Raimon d'Abadal i Calderó, que, veient amb pena com els estudiants barcelonins perdien l'oportunitat d'aprofitar-se dels talents i dels ensenyaments del professor August Pi i Sunyer, adreçà a l'alcalde de la Ciutat un prec perquè fos organitzat al Laboratori Municipal un curs permanent de Fisiologia General, ja que l'ensenyament pràctic de certes matèries mèdiques exigia material animal per a l'experimentació, material que allí era abundós i del qual la Facultat estava mancada. No deixava de considerar la presència a Barcelona del professor Pi i Sunyer, les activitats docents del qual podien ésser derivades al dit Laboratori.

Així, ja professor a Sevilla, on anava i d'on venia a Barcelona, es trobà administrativament lligat a aquella Facultat, però exercint les seves funcions d'investigació i de docència al costat de Turró, al Laboratori Municipal de Barcelona.

August mateix ⁷ ens descriu com va iniciar-se aquella col·laboració: «Emprenem, doncs, l'estudi de les bacteriolisines als extrems d'òrgans; de les modificacions de les propietats digestives de la sang segons les diferents condicions i, finalment, podem assistir, tal com havia vist Pfeiffer, a la digestió dels microbis en els teixits. Turró s'entusiasma amb la idea», continua dient Pi, «que jo havia emès, intuïtivament, anys enrera, en la meua Memòria doctoral *La vida anaeròbia*, sobre la presència d'enzims en tots els teixits, cosa avui comprovada, sobretot pel fet de l'autòlisi, que s'ha convertit en una noció elemental. Entre aquests enzims n'hi ha que poden digerir els microbis, i llur acció es pot dirigir, fent-la aparèixer, especificar, augmentar o modificar, sota la influència dels antígens. Es presenta evident la identitat entre els fenòmens immunitaris i els digestius: el microbi és una substància assimilable més, i l'organisme, en presència d'ella, perfecciona els mecanismes d'assimilació, tal com ho fa a l'aparell digestiu o fora d'ell enfront de qualsevol altre aliment. Vet ací dues nocions fonamentals i absolutament noves en aquella època: identitat de la immunitat i de la nutrició; i immunitat local en els òrgans, de la qual la propietat dels humors no és més que la conseqüència.»

«Aquestes idees», continua contant Pi, «semblaven aleshores extraordinàries i dissonants en absolut amb la doctrina admesa. Besredka, per exemple, en donar-ne compte als "Annales de l'Institut Pasteur" resumint la Memòria apareguda a "Zentralblatt für Bakteriologie" ⁸, sobre l'origen de les diastases bacteriolítiques, acaba el comentari en un malintencionat *domi acte* que molestà extraordinàriament Turró. Per cert que tant aixecà acta de l'esdeveniment, que, com assenyala al malaguanyat Cervera oportunament, Besredka publicà després un llibre sobre Immunitat local, que, tot

responent als conceptes d'aquella Memòria, prengué prou cura de no citar-la.»

I acaba August dient el que segueix: «Aquest origen general de les diastases hemàtiques, de les quals les bacteriolisines no són sinó un cas particular, de la mateixa manera que l'origen difós de les antitoxines, l'aparició i el reforç de les quals són provocats, sobretot per la presència de toxines dins l'organisme, no vol pas dir que no existeixin diferenciacions funcionals. És propi de totes les activitats vitals la possibilitat que es formin en qual-sevol lloc i, encara, en la totalitat del mateix organisme; però cada una d'aquestes activitats s'ha desenvolupat particularitzant-se en certs òrgans com a conseqüència de la diferenciació morfològica i fisiològica, la qual duu acoblada l'especialització i el perfeccionament de la funció. Així té lloc en el cas de les reaccions immunitàries. Hi ha teixits especialment adaptats a aquesta funció, i un dels més importants, en allò que fa referència a la defensa, és el constituït per la suma dels elements blancs de la sang, veritable glàndula digestiva endocrina que gaudeix de la particularitat d'ésser mòbil i de poder multiplicar àmpliament el nombre de les seves cèl·lules, com no podria fer-ho un altre òrgan per molt que s'hipertrofiés. Això explica el paper predominant dels leucòcits en la digestió interna i, per tant, en la immunitat, tant per llur actuació morfològica (fagocitosi), com química (producció de diastases, lisines, antitoxines, etc.). Una lisina no és altra cosa, en efecte, que un complex diastàtic amb capacitat per a digerir un element o complex cel·lular, amb tota la seva complicació estructural i química.»

Aquells anys iniciadors del segle XX obrien arreu les portes a la investigació científica, i no poques vegades permetien de sortir d'un dubte científic per a entrar en un altre de més gran. ¡Quin misteri més còrporador amagava el món de les fermentacions! Un procés químic d'índole coneguda era exaltat, inhibit o dirigit en un sentit o altre; harmonitzava reaccions complementàries o bé realitzava alhora funcions químiques quan uns grups cedien allò que d'altres necessitaven. Calgué pensar que, a la manera de les lletres que componen un alfabet, que, tot i ésser sempre les mateixes, poden expressar la riquesa immensa del variant pensament humà, per a comprendre com, partint de les formes fermentatives, hom arribés a les expressions fermentatives més complexes i específiques. És el que Turró i Pi i Sunyer volien dir quan blasraven les preteses noves substàncies creades davant una eventual infecció i que eren presentades al món científic del moment com quelcom d'abast taumatúrgic, de misteriosa aparició i de més misteriosa desaparició encara, car, a parer d'ells, no calien nous *elements* fermentatius, ans disposar convenientment el mosaic dels que constituïen el dot de cada ésser viu. En aquell moment, i avui encara, que de la substància que precipita un col·loide se'n diu *precipitina*, de la que aglutina una bactè-

ria *aglutinina*, i de la que hemolitza una hematia *hemolisina*, un concepte com l'expressat era quelcom absolutament revolucionari.

La col·laboració entre Turró i Pi i Sunyer no podia ésser, en el més íntim aspecte del treball de cada dia, de gran durada, tenint en compte l'estellar significació dels dos personatges, destinats a ocupar les més destacades representacions científica, universitària i social del nostre país. Turró no podia ésser ajudant d'August, com August no ho podia ésser de Turró. Així, és lògic que les comunicacions en les quals figuren ensems els noms dels dos savis siguin molt poques, bé que la influència recíproca perdurés tota la vida.

Com hem dit, el primer treball publicat a Madrid el mes de desembre de l'any 1904 —*Mecanisme fisiològic de la immunitat natural*— fou realitzat mentre August preparava les oposicions a la càtedra de Fisiologia de Sevilla; ⁴ el segon, amb el títol de *Les bacteriolisines naturals*, fou comunicat al Primer Congrés Espanyol per al Progrés de les Ciències, que tingué lloc a Saragossa l'any 1908; ⁵ per últim, el tercer, fou presentat a Budapest, l'any 1909, al XVI Congrés Internacional de Medicina, amb el títol *Sobre les propietats bacteriolítiques dels teixits*.⁶

La col·laboració de Pi i Sunyer als temes d'immunologia d'inspiració turrònica acaba ací. Després, Turró prossegueix encara el mateix treball, i l'any 1916 torna a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, amb el mateix tema, però ja aclarit en molts d'extremes i demostrats no pocs aspectes. Aquesta nova aportació es realitza en un curset que després publica en forma de llibre amb el títol *Els ferments defensius en la immunitat natural i adquirida*.⁷

En aquest llibre Turró fa de nou la història dels esdeveniments immunològics previs a la seva comunicació a la mateixa Acadèmia de l'any 1894. Després analitza el progrés posterior. Vint-i-dos anys, i un seguit de col·laboradors entre els quals destaquen August Pi, Pere González i Manuel Dalmau! I entre els molts savis d'aquella època que influïren en ell, Abderhalden i Pavlov, que proclamen experiències coincidents. Molts fets reforcen ja aquelles idees originals, més vegades recollides i emprades arreu que no pas consignades en les publicacions del moment.

Quelcom restava encara no prou aclarit: bé que enfront de la matèria estranya assimilable que penetrava als organismes superiors no calgués prendre en consideració d'altres principis que els generals que són propis de la nutrició, la desvitalització indispensable per a convertir un ésser viu —bacteria, virus o paràsit— en simple matèria metabolitzable, restava encara confusa. Els extrems d'òrgans podien ésser simplement metabolitzadors, o bé desvitalitzadors, o contenir totes dues propietats alhora, o cap d'elles i defensar-se per les propietats fixades en ells però cedides pels altres. En general, el que més clarament sorgia de les experiències realitzades per

Turró i Pi era l'acció bacteriolítica. En la tècnica emprada, el fluorur sòdic o el cloroform feien el paper de l'element bacteriostàtic o bactericida. Però, així que l'acció era examinada sense emprar aquests adjuvants, l'acció bactericida podia mancar, car els gèrmens vius investigats reaccionaven davant les bacteriolisines naturals, i les experiències es mostraven molt més irregulars.

Però un nou principi interpretatiu de la immunitat restava a través del temps més consolidat: era que qualsevol acte realitzat per un ésser viu reaccionant enfront de l'ofensivitat del medi bacterià, senzilla matèria viva organitzada, per simple i particular que semblés, no el podem comprendre si no el veiem formant part d'un tot, integrat a un ordre subjecte alhora a les lleis universals de la matèria, a les més particulars de la matèria viva i a les més estrictes que són les genuïnes a la vida d'una determinada espècie. En aplicar aquest concepte a l'acte fisiològic de la defensa dels organismes superiors contra les infeccions, no podien comprendre's situacions com les de Metchnikoff i Ehrlich, que veien la defensa antiinfecciosa com un acte aïllat, ni lligat ni depenent dels altres sistemes més generals. Com contemplada per Metchnikoff, la potencial defensa era fruit d'un exèrcit leucocitari disposat a mobilitzar-se així que un perill d'infecció ho demanés, però restant passiu mentre això no es produïa. Després, observant-lo ja en acció dins l'organisme, en ple «conflicte bèl·lic» amb els gèrmens atacants, considerava les bactèries actuant contra els leucòcits, lluitant sobre un terreny que es comportava tan passivament com ho farien el cel i la terra d'un camp de lluita.

La mateixa raó no deixa comprendre l'acte immunitari com exposat per Ehrlich, això es, com a simple reacció a les substàncies tòxiques o bacterianes de nou ingressades, lligant-se a les substàncies procedents de l'organisme mitjançant unes cadenes químiques susceptibles de fixar-les per a després alliberar-les amb l'espoleta treta o amb les espases embeïnades. No: aquest no podia ésser el mecanisme de la defensa antiinfecciosa o, almenys, integrar tots els mecanismes de la defensa. Aquests fets es contemplaven excessivament com si tinguessin lloc en un tub d'assaig, com si la totalitat de l'organisme no hi tingués res a veure. Per captivadores que, tant les teories com la forma d'exposar-les, es mostressin, no podien formar sinó una part petitíssima de la realitat. I Turró, ensems amb August, es pregunta: Què fa el leucòcit quan no té bactèries a englobar? I què tan totes aquestes cadenes reactives així que l'organisme resta sense gèrmens que l'ataquin? Per què no cercar-ne la significació en una funció ordinària menys dramatitzada? En l'acte de la defensa, no poden deixar d'intervenir-hi els sistemes regulador i repartidor, el nerviós i el sanguini. ¿Quina és concretament llur funció en la immunitat? ¿Quin sistema que no fos el nerviós podria donar sentit, regular bàsicament una acció i després mantenir-la en record? ¿Quin

sistema podria portar a l'element estrany ingressat a l'abast del teixit més singularment útil o recollir-ne els materials dotats d'acció regular o específica enfront de les bactèries o toxines, que no fos el sistema circulatori? ¿Com poden, tant Metchnikoff com Ehrlich, donar exclusiva importància als fets que cadascun d'ells ha descobert?

Cal no oblidar que la vida és, bàsicament, intercanvi entre un sistema viu organitzat i especificat, i el món exterior que li proporciona els elements indispensables per a continuar existint sense esgotar-se. ¿Com no prendre en consideració que el total intercanvi entre el més genuí, que ja és part de l'ésser, i l'exterior, que ha de possibilitar-li de continuar essent, tot i la seva materialitat diferent, requereix un gran sistema per tal de convertir en matèria pròpia tot el que és estrany pertanyent al medi? En examinar aquests elements ens trobarem que el complexíssim sistema de què disposa l'organisme per a mantenir la seva especificitat com a ésser viu serà també emprat per a sotmetre la matèria bacteriana, portant-la a les mateixes o semblants contingències a què ha de sotmetre qualsevol material animal o vegetal, també estrany, arribat del món exterior.

Cal, doncs, analitzar els mecanismes de la defensa contra les infeccions, o sigui, contra la penetració i la permanència d'uns éssers vius microscòpics i, una vegada morts, contemplar-los convertits en simple matèria orgànica metabolitzable, dotada o no d'acció tòxica sobre l'organisme.

Moltes subdivisions caldrien encara. Però en realitat, el que es proposaren August Pi i Turró durant llur col·laboració i intentà Turró abans i després d'aquesta col·laboració en el transcurs de tota la seva vida, fou demostrar que la immunitat natural es trobava continguda en l'acció bacteriostàtica i bactericida mostrada gairebé en tots els teixits. I que l'acció metabolitzadora ulterior sobre la matèria constitutiva d'aquests éssers la duu a terme l'organisme mitjançant mecanismes naturals lligats a la nutrició general, quan les substàncies de nou arribades no són massa estranyes a les ordinàries, i mitjançant una adequació prèvia, si aquestes matèries són tòxiques o molt diferents a les ordinàriament metabolitzades. Exposat amb altres paraules, segons que els habituals instruments per al treball metabòlic serveixin per a fer aquesta labor o calgui adaptar-los abans a un nou treball metabòlic.

Quina és, en l'ordre general, l'acció establerta per un ésser per tal de mantenir la pròpia personalitat i l'especificitat biològica? Aquest és el problema que es plantejava Turró i en el qual August Pi el seguí durant un cert temps.

Els leucòcits que amb llurs moviments engloben les bactèries, situant-les en contacte amb un protoplasma que acaba dissolent-les, mostren un acte digestiu d'ordre químic. Per tant, la resistència que el leucòcit oposa a la invasió bacteriana no ve pas de la seva facultat de prensió, ans del que

ve després, car les bactèries no s'exterminen pas per l'acte d'ésser ingerides, ans pel d'ésser digerides.

A l'igual que el macerat en aigua salina del coàgul de la sang del gos forneix al vehicle, per plasmòlisi, substàncies bactericides, així mateix, macerant teixits hepàtic, esplènic, renal, reduïts prèviament a polpa, s'obté, al cap de vint-i-quatre hores, una solució fortament bacteriolítica. Incorporant a 5-10 ml d'aquesta solució 0,50 a 1 g de raspats de cultius, en medi sòlid, de *B. Anthracis*, s'observa que en el terme de dos dies a la temperatura de 35°, els gèrmens es fonen gairebé en llur totalitat, deixant com a residu una mucositat gairebé soluble en aigua lleugerament alcalinitzada amb sosa. L'operació ha de fer-se en condicions anaeròbies «per tal d'evitar l'acció desnaturalitzadora de l'oxigen».

«La dificultat de l'experiment està a evitar que els macerats entrin en putrefacció, ja que els antisèptics anul·len, d'ordinari, l'acció dels enzims bacteriolítics; entre tots els assajats, el fluorur sòdic és el que s'ha mostrat més útil.»

És, la que acabem d'assenyalar, la gran contradicció que, a primera vista, s'observa en els treballs que comentem. ¿Com és possible que sigui la putrefacció, realitzada per bactèries, la que impedeixi de comprovar l'acció bacteriolítica d'uns extrems hístics? En realitat, com hem dit, acció bactericida i acció bacteriolítica són coses ben diferents. Pot haver-hi mort bacteriana sense bacteriòlisi immediata, i bacteriòlisi sense mort bacteriana, com és el cas, naturalment observat, en les bactèries que esporulen i, entre elles, el *B. anthracis*, tan emprat per Turró i Pi en llurs treballs.

Per això Turró aclaria els fets en la forma següent:

«Advertim, no obstant, que aquesta substància química bacteriolítica és elaborada per la vida cel·lular. Un leucòcit, una neurona, una cèl·lula conjuntiva, un epitelí vibràtil que s'ha després o resta adherit a la seva base, mentre viuen, no entren en putrefacció; però així que moren es converteixen en un niu de microbis que descomponen la seva matèria constitutiva. Cada cèl·lula que neix elabora substàncies dotades de capacitats per a dissoldre les bactèries i és així com es salva i preserva de la seva acció destructora. Aquestes substàncies són el producte d'una funció viva lligada als mecanismes fisiològics dels processos nutritius. La cèl·lula que es nodreix no és altra cosa que un aparell transformador de matèria; d'un costat, assimila la matèria ambient que la volta i que és el seu veritable medi, amb el qual manté afinitats electives precises; d'altre va consumint la seva pròpia substància, desdoblant-se, oxidant-se, transformant-se incessantment en nous productes. La matèria que s'elabora en aquests centres, entre les moltes propietats zimòtiques que adquireix cal comptar la bacteriolítica, per quant aquesta matèria més o menys solubilitzada o modificada es llibera als humors ambients i circula mentre tenen lloc els processos catabòlics.

»Tant és així, que si activem la catabòlia fisiològica de manera que els humors orgànics portin en dissolució una major quantitat de matèria plasmàtica, augmentarà, transitòriament, el poder bacteriolític de l'animal i, per tant, la seva resistència a la infecció. En l'any 1903 vaig avançar el fet que injectant solució salina fisiològica en quantitat de 80 a 1.000 ml per quilo d'animal, els conills així tractats resistien sense incidents la inoculació d'una dosi mortal de virus carbuncós realitzada vint-i-quatre hores després.

»La matèria viva resisteix la infecció per la raó que es nodreix amb els gèrmens i substàncies que la volten. En assimilar la matèria ambient la transforma en substància pròpia despertant i creant propietats zimòtiques múltiples entre les quals té gran relleu la bacteriolítica; en desdoblar-se, en el seu desgast incessant, la cedeix al medi comunicant-li les seves pròpies qualitats. Allí on hi ha matèria que es nodreix hi ha alguna substància resistent a la implantació de la bactèria infectant. Aquesta resistència es mesura, fins a cert punt, per l'energia del moviment nutritiu. La clínica hipocràtica, la que s'inspira en l'observació viva, d'antic va procedir com si tingués en compte aquesta gran veritat.»

Però aquest raonament no explicava encara la disminució de la resistència en funció de la patogenicitat bacteriana, ni tampoc, prou clarament, els augments de resistència lligats a la vacunació. Mancava una segona part que veiés els organismes adequant aquesta defensa natural. Restava ben demostrada la propietat zimogènica bacteriolítica corresponent al fet nutritiu general. Igualment, que la nutrició era l'acte més genuïnament lligat a la condició vital. També, que aquesta condició era d'origen cel·lular i en graus i qualitats diversos produïda en tots els teixits. Però mancava, encara, mostrar aquest fenomen bacteriolític en funció netament vital. Turró l'explicà així:

«Trebllant amb August Pi i Sunyer, vàrem emprar la següent tècnica: Ronyó i urèter d'un animal són posats al descobert; s'adapta en aquest últim una petita sonda de vidre per a recollir l'orina en la seva extremitat lliure i s'injecta la cortical del ronyó, per sota mateix de la càpsula, amb un cultiu molt dens de *V. colèric*. La injecció determina tot seguit una inhibició secretòria, que dura poc i, així que es restableix, s'observa que les abundants formes de vibrions contingudes a l'orina han sofert la transformació globular i estan gairebé en la seva totalitat en període de fusió. Aquest fenomen és més actiu en el ronyó normal dels gossos que no pas en el peritoneu dels cobais immunitzats, com s'observa en l'anomenat "Fenomen de Pfeiffer". Però els plasmes renals, tan actius sobre el vibrió, no demostren cap acció enfront dels *B. d'Eberth*, *Colibacils*, *B. anthracis*, ni molts d'altres.» Turró acaba resumint-se així: «La fagòlisi leucocitària no explica per si sola la propietat bactericida dels humors, com pretén Metchnikoff;

tots els elements cel·lulars contribueixen a la mateixa, podent-se, per tant, denominar bacteriolisines naturals.»

Aquesta irregularitat, motivada tant per les dificultats pròpies de l'experimentació com per considerar com si fos un sol fenomen quelcom que l'organisme presentava en forma simple, però que en realitat era complexísim, allargà enormement la demostració d'aquell concepte. En el món de la ciència l'acció bactericida se situà més tard lligada a l'acció de substàncies del tipus del lisozim. Les bacteriolisines naturals, a la del complement o alexina, integrat per substàncies cada vegada més complexes. Però ambdós savis tenien plena raó en considerar: Primer, que el poder d'adaptació bioquímica mitjançant l'aparició i adaptació de ferments era una llei general de la matèria viva. Segon, que la immunitat era un acte eminentment nutritiu. Fou aquesta una inspiració transcendent, car al temps que permetia de donar a la Fisiologia els fruits que resultaven d'un millor coneixement d'un determinat tipus de metabolisme, el que resultava de l'aprofitament metabòlic dels gèrmens, permetia de recollir de la Fisiologia per la immunitat, tots els avenços d'ordre general que directament o indirectament se li relacionaven. Ulteriorment a l'època turròniana la immunologia ha progressat, sobretot en aquells camps en què ha pogut ésser concebuda com una part de la Fisiologia. Així que la reacció immunògena ha pogut traslladar-se des de l'àrea leucocitària a la del sistema reticle-endoteli, omnipresent en els teixits dels organismes superiors, hom ha donat plena confirmació a Turró i als seus col·laboradors quan assenyalaven que els ferments bacteriolítics es troben a tots els òrgans, essent un i vari alhora i no pertanyent en exclusivitat als elements lliures leucocitaris.

L'any 1964, Suter i Ramseir, resumint en «Advances in Immunology» el moment present immunològic, assenyalen: «La posició central del sistema reticle-endotelial en la reacció a la infecció és inqüestionable. Tot i el fet que el polinuclear es troba més ben equipat per a la desvitalització intracel·lular, la longevitat i la potència del reticle-endoteli, donen a aquest sistema unes condicions específiques que li permeten de participar en totes les adaptacions que resulten dels canvis fermentatius fonamentals que tenen lloc en les capacitats reactives dels subjectes».

Vet ací, doncs, Turró i August Pi actualitzats en llurs teories i experiències al cap de més de seixanta-cinc anys d'haver plasmat la ciència immunològica les més diverses teories.

BIBLIOGRAFIA

1. RAMON TURRÓ. *Memoria sobre la circulación de la sangre*. «Monografías de Medicina y Cirugía». Tomo VIII. Madrid, 1882.
2. *La inmunidad*. Discurs de recepció a la Reial Acadèmia de Medicina. Barcelona, 1894.
3. AUGUST PI I SUNYER. *La vida anaeròbia*. Tesi doctoral. Barcelona, 1901. «Gaceta Médica Catalana».
4. RAMON TURRÓ i A. PI I SUNYER. *Mecanismo fisiológico de la Inmunidad natural*. «Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid». Desembre 1904.
5. R. TURRÓ i A. PI I SUNYER. *Bacteriolisinas naturales*. Primer Congreso de la Asociación española para el Progreso de las Ciencias. Zaragoza, 1903.
6. R. TURRÓ i A. PI I SUNYER. *Sur les propriétés bactériolytiques des tissus*. XVI Congrès International de Médecine. Budapest, 1909.
7. AUGUST PI I SUNYER. *Les Doctrines immunologiques de Ramon Turró*. «Ciencia». Barcelona, juny de 1926.
8. R. TURRÓ i A. PI I SUNYER. *Beiträge zum Studium der Natürlichen Immunität*. «Zentralblatt für Bakteriologie». 1904.
9. R. TURRÓ. *Los fermentos defensivos en la inmunidad natural y adquirida*. Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona. 1916.

**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 à 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'interpoliar 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 nutrici 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 enunciatos 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 nutrics 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, nutrici, 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 sostienen 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 neurotròfica està mancada de precisió i de claredat, puix cal determinar els elements d'acció neurotròfica, 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 pericarion 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'esvanixen; 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'estímul 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. Ensenms, 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 Hopkins⁵⁸ 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'activat 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 interna⁶⁰ 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 deixebles⁶³ 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 alludits hem d'esmentar la hipòtesi d'Anokhin⁶⁹ 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 conduirien 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 descebrats 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 químico-físiques 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 apertències. 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 Ärzte» 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.

**LES CORRELACIONS HUMORALS I NERVILOSES
DE LA SENSIBILITAT TRÒFICA**

pel doctor

SANTIAGO PI I SUNYER

Ex-Catedràtic de Fisiologia a les Universitats de Saragossa,
Cochabamba i Panamá

I

Hom creu, des de Kant, i aquest és el dogma vigent durant tot el segle XIX, que l'afectiu, l'emocional, diríem el fisiològic, és irreductible a l'intellectual i és estèril en l'ordre del coneixement. Hom ha considerat cega aquesta via emocional i només ha volgut veure, en els estats afectius, simples processos sensorials, inorganitzats, caòtics; pertorbadors, per llur qualitat i per llur dinamisme, de la pròpia vida reflexiva.

Avui sabem, això no obstant, que la realitat és tota una altra. La modalitat nutritiva és, d'entre totes les funcions orgàniques, la que primer defineix les característiques pròpies de cada ésser viu. No solament governa la seva organització general, sinó que àdhuc condiciona també la pròpia natura i el grau de desenvolupament de les altres funcions, en particular les de relació. La necessitat de buscar l'aliment dins el seu medi força tot ésser viu a desenvolupar i a afinar les seves facultats perceptives i discriminatives; i després, com a substrat funcional de la seva resposta, la seva capacitat de moviment. Apareixen obligadament òrgans sensorials i centres nerviosos, estretament vinculats al seu treball. Després, un aparell locomotor que li permet de cercar allò que necessita i que no troba en el seu ambient immediat. Així s'explica l'existència d'òrgans dels sentits; d'un sistema nerviós i d'un aparell locomotor en els animals, i llur absència en els vegetals, el medi dels quals, si el sòl és mitjanament fèrtil, els ofereix, juntament amb l'aire, i en immediat contacte, sense cap exigència discriminativa, tot el que necessiten per a llur nutrició.

La vida psíquica comença, doncs, en la vida fisiològica, i a poc a poc sorgeixen els sentiments i aflora la consciència. La conducta instintiva, moguda per forces no intel·lectives —impulsos, apetits, sentiments—, és molt sovint més eficaç, en l'ordre biològic general, que la que només respon al determinisme lògic de percepcions i representacions conscients. Allò que al començament fou impuls, esdevé després sentiment i, per últim, sensació. L'intel·lecte és la darrera anella d'un procés fisiològic les arrels del qual cal cercar en la profunditat dels òrgans, en llurs exigències nutritives i en les necessitats immediates de la vida. Els sentits ens donen les qualitats del

món exterior, però tots sabem per experiència personal que d'altres qualitats més íntimes —la set, la fam, la son, el desig sexual— tenen una motivació orgànica; i són alhora sensació —interna en aquest cas— i acte, que ens mou a satisfer una necessitat corporal.

La major part del treball vegetatiu és realitzat, però, de manera inconscient. La constitució química dels plasmemes orgànics, alhora que les múltiples inervacions ascendents, es fonen i es tradueixen en el rumor confús, que és la cenestèsia: conjunt d'impressions musculars i viscerals que no arriben generalment a destacar-se com a sensacions manifestes. De tant en tant brollen del nivell cenestèsic notes més clarament percebudes: veritables sensacions internes, no projectades, però, ni definidores de l'estímul que les provoca, com fan les sensacions exteroceptives.

Les excitacions primàries vegetatives són inseparables de la vida. La voluntat pot aconseguir que un excitant exterior deixi d'afectar-nos. Si no volem veure, tancarem els ulls; si no volem escoltar, clourem les orelles. No podem evitar, en canvi, si estem desperts, l'efecte —unes vegades sensació, però molt sovint resposta voluntària provocada per la sensació— de l'estat metabòlic o funcional dels nostres òrgans. Efectes de correlació química, associada molt sovint a reflexos neurovegetatius que acaben de donar-li l'eficàcia necessària. És l'«ésser íntim», el primer de què tenim consciència després de néixer, amb els seus dos aspectes inseparables —fisiològic i psíquic— d'un mateix procés orgànic.

Aquest té, entre altres de possibles, dues determinants: la resistència o la necessitat. La noció d'existència procediria, segons Max Scheler, de la «resistència» que ofereix el món als impulsos vitals. Una tal impressió de resistència constituïria la vivència primària de la realitat, anterior a tota percepció i, en el fons, a tot estat de consciència. Ha d'existir prèviament allò que els psicòlegs anomenen un impuls connatiu, és a dir, un factor addicional entre l'estímul i la resposta. La vivència de la realitat no és posterior, sinó anterior, a tota representació del món, i neix, no pas del pensament, sinó de la vida.

Com en d'altres aspectes de la Biologia, és al segle XVIII quan per primera vegada són plantejats aquests problemes. «En l'origen, l'ésser sensible i pensant», diu Maine de Biran, «es troba reduït a estats fisiològics, a impressions rebudes dels diferents òrgans, sense consciència del «jo» i, per tant, sense coneixement.» Malgrat que els filòsofs —Condillac— i els psicòlegs —Maine de Biran— afirmen aleshores la realitat de la sensibilitat interna, els fisiòlegs es negaren tossudament, durant tot el segle XIX, a admetre una tal sensibilitat. El mèrit sens parió del nostre Ramon Turró radica en el fet d'haver estat el primer, ja en el nostre segle, a formular d'una manera clara una tesi acceptada avui a tot el món amb beneplàcit per la fisiologia ortodoxa.

Ramon Turró publica a París, el 1914, *Les Origines de la Connaissance*, text en què resumeix la seva doctrina. «Les impressions rebudes en els centres de la sensibilitat externa no són *a priori* excèntriques, gràcies a una força misteriosa que crea l'objectivitat. La propulsió ve de dintre, del sentiment tròfic que comença per considerar les sensacions com a signes de la cosa que nodreix, simplement. I com que els signes només apareixen en presència de la cosa que nodreix, són atribuïts a aquesta darrera, com si fossin la veritable condició causal. Entre la sensació tròfica, la sensació externa i la sensació gàstrica s'estableix, per experiència, una relació profunda: si la primera acusa l'absència d'alguna cosa, la segona, per mitjà de signes, en denuncia la presència, mentre que la tercera confirma l'exactitud dels signes que corresponen a una realitat.

»Per aquí comença la consciència. El subjecte que menja sap amb què satisfarà la seva fam i quines són les causes del món exterior que tenen precisament la capacitat de saciar-lo. Mai no hauria fet un tan gran descobriment, si en els seus centres sensorials no hi hagués impressions, l'origen de les quals ignora. Però, com observa, mil i una vegades, que la satisfacció fisiològica no apareix en tant que allò que calmarà la seva fam no li provoqui a la boca una sensació gustativa, tàctil o tèrmica; a les fosses nasals, una impressió olfactiva; una de colorada als ulls, i potser una altra de sonora a les orelles, acaba per creure, en una operació inductiva els termes de la qual li són donats com a preestablerts, que tals impressions no neixen espontàniament en els seus sentits, sinó que llur reaparició està indissolublement lligada a aquella cosa que l'estómac acusa com a present quan s'extingeix la fam.

»Cal, per tant, atribuir al sensori una unitat quan s'observa com les funcions psicotròfiques s'integren a les de la sensibilitat externa. Les mutilem indègudament en suposar que els centres sensorials funcionen independentment des de la primera. Creiem aleshores que les imatges es refereixen a coses que per elles mateixes no tenen valor objectiu. Si observem, d'altra banda, que la ingestió dels aliments s'adapta en tots els casos a les necessitats de l'organisme, i si és sorprenent i meravellós, per exemple, que la gallina cerqui materials calcaris al moment d'elaborar els seus ous, no ho és menys que tots els animals —i l'home entre ells— trobin la manera de completar llurs racions alimentàries en relació amb les exigències nutritives de cada moment. Si hom no té en compte el que anteriorment hem indicat, per tal d'explicar el fet que, d'una manera natural, hom doni tanta saviesa i tanta ponderació, sortirem del pas difícil atribuint tantes maravelles a un conjunt de miracles, el qual, per donar-li un nom, anomenem instint. Però si partim de la noció de la unitat psicofisiològica; de la síntesi sensorial de recepcions internes, tròfiques, i de recepcions externes; del treball de l'experiència tròfica, operació primera i la més important de la vida intel·lectual,

els espais s'aclariran i desapareixerà el misteri. Disposem avui d'elements de judici no tinguts en compte fins ara i que ens permetran d'abordar qüestions molt fosques, col·locant-nos en punts de vista totalment nous.»

El problema bàsic resta així legítimament plantejat: paral·lela a l'exteroceptiva, hi ha en nosaltres una sensibilitat interna, molt sovint amb tonalitats tròfiques, d'importància capital en la regulació homeostàtica, però, sobretot, en la conducta general del nostre organisme. Com diu Ernst Cassirer, entre les múltiples formes de la vida, tal com les veiem onsevulla de la natura orgànica i la forma de l'autoconsciència, no hi ha cissura. Es tracta d'una gradació contínua que ens duu des dels processos més elementals de la vida fins als processos intel·lectuals més elevats; des de la sensació més fosca i confusa fins al coneixement de màxima reflexió. Si l'experiència ens mostra una semblant connexió, el pensament ha de seguir-la, i allà on els fenòmens arranquen una sèrie sense llacunes, tampoc no ha de subsistir, en els principis i en les raons explicatives, l'oposició abrupta que ens ensenya la doctrina de Descartes.

Establerta clarament la doctrina, cal donar-li una base experimental que la confirmi: dur-la del despatx al laboratori i incorporar-la definitivament a la temàtica de la moderna fisiologia. Aquesta serà l'obra a què August Pi i Sunyer dedicarà amb profit la seva tasca d'investigador.

II

La investigació d'aquest problema en planteja immediatament, ja en abordar-lo, uns altres dos: el de les definicions i el dels mecanismes. Una cosa és la sensació interna pura, sense cap projecció exterior, i una altra, la resposta, és a dir, l'acte: acte que molt sovint —en menjar, beure, anar a dormir— és la resposta adequada a la sensació, però que, amb freqüència també —en la constel·lació de reflexos viscerals i vasculars—, es fa sense arribar mai al llindar de la percepció conscient.

D'altra banda, la moderna fisiologia ens ha ensenyat que els mecanismes de la sensibilitat tròfica no es limiten en molts de casos a una simple via nerviosa, i que, malgrat la importància dels receptors específics a nivell dels òrgans, estímuls d'una gran eficàcia funcional, actuen també sobre els propis centres nerviosos, i, sobretot, per a resumir, que als costats dels impulsos nerviosos, també substàncies químiques —hormones o no— col·laboren en aquest treball. El problema adquireix així una vasta complexitat, la solució de la qual requereix el seu plantejament clar i l'ús de les adequades tècniques fisiològiques.

Les correlacions humorals i nervioses de la sensibilitat tròfica presenten tres aspectes o categories diferents: reflex vegetatiu clàssic, sense sen-

sació interna (reflexos glucemiants); sensació interna pura: fam, set, son; finalment, acte voluntari, compensador, en què la sensació interna determina una resposta somàtica.

Molt sovint el reflex vegetatiu utilitza exclusivament un arc neural: via aferent, centre nerviós i via eferent per on baixa l'impuls fins als efectors, però en molts de casos, també, hom pot parlar d'una cadena mixta: neuroquímica unes vegades, i químiconerviosa, d'altres. La via nerviosa aferent provoca, en el primer cas, la descàrrega d'una substància, ordinàriament una hormona —adrenalina, corticosteroides, factor antidiurètic—, que, portada per la sang, actua sobre efectors específics. En el segon cas és la mateixa composició química del medi, en particular la sang, allò que actua directament sobre els centres nerviosos sensibles: glucosa, H^+ , CO_2 , fosat de creatina, ATP.

La presència, però sobretot l'absència, a la sang o a líquids orgànics, d'una determinada substància, funcionalment important per a la nutrició dels teixits, és ordinàriament l'estímul adequat de la sensibilitat tròfica, tant en el seu aspecte de sensació interna (set, fam) com en el de resposta reflexa o voluntària.

Claude Bernard és el primer a demostrar experimentalment que la set, bé que dotada d'un signe local inconfusible —la sequedat de la boca i de la gola— és deguda, sobretot, a un estat de deshidratació de l'organisme. Els animals assedegats, amb una fístula esofàgica o gàstrica, i en els quals es produeix, en fer-los beure, una ingestió fictícia d'aigua, en beuen en quantitat considerable, sense quedar-ne satisfets.

El mateix cal dir de la fam. Enfront dels localistes purs, com Cannon, que l'atribueixen exclusivament a les contraccions de l'estómac buit, d'altres la creuen determinada per l'empobriment dels teixits en materials nutritius: materials de reserva o cossos actius dins el cicle metabòlic. Substàncies que actuarien en la perifèria a nivell de les cèl·lules; o específicament sobre zones sensibles del sistema nerviós central: tal com ja digué al segle passat Levy, i més tard Pavlov, en parlar d'un centre cerebral de la fam, situat possiblement a l'escorça cerebral.

Com que la glucosa, segons que sabem avui, és el combustible universal de totes les cèl·lules, no ha de sorprendre'ns que ja a mitjan segle passat hom n'investigués sistemàticament la mobilització en resposta a reflexos neurovegetatius. Claude Bernard (1851) demostra els efectes de l'excitació de determinats centres nerviosos sobre la concentració de glucosa en la sang —picadura bulbar—, i creu en la possible existència de reflexos organitzats en aquells centres. Després, el mateix Claude Bernard descobreix que l'excitació del cap central del neumogàstric dona lloc, per reflex, a glucosúria. I diu, en referir-se a aquest fenomen: «Això m'ha portat a examinar amb més d'atenció la influència del sistema nerviós sobre les

secrecions, i he arribat a creure que una tal influència es produeix gairebé sempre per acció reflexa, passant per algun gangli del sistema nerviós». Això no obstant, fou Pflüger qui, el 1903, destacà per primera vegada allò que significa el reflex glucemiant: «Contínuament arriben de la perifèria, diu, impulsos al centre diabètic bulbar, que provoquen la formació de sucre per part del fetge. Si un múscul treballa intensament, ha d'arribar un moment que esgoti les seves reserves nutritives i hagi de *telegrafiar* al gran dipòsit d'aquestes reserves per tal que hom li envii nova substància nutritícia».

D'altra banda, en els seus treballs clàssics sobre la diabetis sacarina experimental, Minkowski havia ja comprovat que el múscul, quan treballa, només pot augmentar el seu consum de sucre, si hi ha encara en l'animal restes de teixit pancreàtic funcionant. Un cop totalment suprimida la funció pancreàtica, ja no sembla ésser possible la utilització del sucre per a satisfer les majors necessitats energètiques.

Otto von Fürth (1913) en tractar d'aquests problemes, afirma que «mentre l'organisme conté encara reserves hidrocarbonades, els músculs en activitat troben la manera de procurar-se glucogen». I en preguntar-se de quina manera això es realitza, reconeix que «hom no coneix encara la resposta» («Wie sie dies bewerkstelligen ist nun freilich eine ungelöste Frage»). Passa revista a allò que aleshores hom coneix sobre aquest problema i descriu la via nerviosa que en la picadura bulbar de Claude Bernard provoca la descàrrega de sucre per part del fetge: «Aquesta via nerviosa», diu, «passa del *Zuckerzentrum* a la medulla cervical i toràtica, i d'aquesta al llarg dels esplàcnics fins al fetge. Sabem», prossegueix von Furth, «que l'estimulació del cap central del neumogàstric i d'un gran nombre de nervis sensitius (i particularment també viscerals), activen el *Zuckerzentrum* bulbar. Hom ha volgut creure que l'excitació de les terminacions nervioses intramusculars provocaria la tramesa *telegràfica* de missatges al dipòsit central del fetge, per a obtenir així nou material nutritiu, però ningú no ho ha demostrat fins ara. Possiblement», diu von Furth, «no són els fils *telegràfics* nerviosos els que porten els missatges al fetge i a d'altres òrgans, per venir en ajut dels músculs. i sembla molt versemblant que sigui la sang mateixa, quan baixa en ella la concentració de la glucosa, la que exerceix el paper de missatger».

Ja no són aleshores exclusivament els receptors perifèrics ni baldament el *Zuckerzentrum*, sinó també els efectors viscerals, els que actuen en tals correlacions. F. P. Underhill i O. E. Closon (1906), H. Ritzmann (1909), W. Straub (1909), demostren que l'efecte glucosúric de l'adrenalina és degut a l'excitació, per aquesta hormona, de les mateixes fibres simpàtiques l'excitació central de les quals es manifesta per la picadura diabètica. El fet que l'esplacnicotomia no suprimeixi l'efecte glucosúric de

l'adrenalina fa creure que actua directament sobre les terminacions, en el fetge, de les fibres simpàtiques (L. Pollak, 1909). Un resultat anàleg obté dos anys després K. Hirayama (1911) en animals en els quals hom ha obtingut un bloqueig simpàtic per la nicotina.

La complexitat del problema i la importància de les correlacions humoralment en aquests processos, les revelen sobretot les experiències de Pollak (1909) en conills el fetge dels quals ha quedat pràcticament exempt de glucogen per l'acció conjunta de la privació d'aliment i de les convulsions musculars provocades per l'esticnicina. La injecció d'adrenalina en dosis creixents en aquests animals determina una deposició de glucogen en llur fetge, i a vegades en una tal quantitat, comparable a la que només s'assoleix amb els conills als quals hom dóna quantitats elevades de glúcids. El fet és tant més interessant que precisament els músculs, lloc on es consumeix principalment el glucogen, i que en general tenen tendència a utilitzar els glúcids en desavantatge del fetge, resten en aquests animals gairebé sense glucogen.

Aquest resultat, la causa del qual, després del treball de C. F. Cori i Gerta Cori (1928), coneixem avui millor —l'adrenalina accelera en el múscul la glucogenòlisi anoxidativa i provoca així la formació d'una quantitat elevada d'àcid làctic, que passa a la sang i és menat per aquesta al fetge, que el torna a convertir en glucogen—, és particularment interessant en el nostre cas, ja que revela per primera vegada la importància del que en podem dir processos *aferents* en la regulació tròfica: no és solament i simplement el fetge el que d'una manera passiva, podríem dir, desdobra el seu glucogen per fer-ne glucosa que passa a la sang i arriba amb aquesta als músculs. *Són, a la vegada també, les circumstàncies fisiològiques locals dels propis músculs les que, des de la perifèria, influeixen sobre les circumstàncies fisiològiques del fetge, és a dir, centrals.* No endebades, en resumir el treball del matrimoni Cori i en definir el que aquell significa, hom parla de «cicle de Cori i Cori». I bé: «cicle» vol dir procés d'anada i tornada; mecanisme amb dues rames: eferent i aferent. I és aquesta darrera la que en el nostre cas ens interessa.

No ha d'estranyar-nos, així, que ja a la mateixa època hom comenci a parlar d'inervació neurovegetativa recíproca, el desequilibri de la qual pot ésser causa de malaltia. W. Falta (1910) creu que tot trastorn diabètic pot ésser explicat pel predomini dels impulsos simpàtics sobre els parasimpàtics: «Si la causa de la malaltia és sobretot una insuficiència del pàncreas, podem parlar d'una diabetis pancreatògena, però si és deguda a una hiperfunció del sistema simpàtic, serà més just de parlar d'una diabetis adrenalínògena». Segons aquest investigador, el forniment de sucre als diferents òrgans és regulat per un centre bulbar l'activitat del qual, per mitjà dels nervis simpàtics i de les suprarenals, mobilitza el sucre del fetge,

mentre que per la via dels nervis parasimpàtics i el pàncreas aquesta mobilització és inhibida. J. de Meyer (1910) demostra, en efecte, que el fetge d'un gos diabètic, després de l'extirpació del seu pàncreas, és capaç de formar i d'emmagatzemar glucogen, si hom afegeix extracte pancreàtic al líquid de perfusió.

Fa ja anys que al Laboratori Municipal i amb la col·laboració de Josep Alomar i Jaume Comas, August Pi i Sunyer ve ocupant-se d'aquest problema. Fruit d'aquesta investigació és el seu treball *Le diabète expérimental* (1909). Torna a ocupar-se de l'assumpte en redactar, alguns anys després, el capítol: «Diabetes sacarina y sacarurias», del *Manual de Medicina Interna*, de Hernando y Marañón (1917).

Observacions fetes al segle passat, per Chaveau, havien demostrat que la contracció muscular va acompanyada de congestió vascular. Així mateix, les glàndules salivals que segreguen saliva per l'excitació del nervi corresponent, s'ingurgiten de sang. Bé que cal parlar en aquests casos d'impulsos nerviosos eferents que baixen per les fibres vasodilatadores, i l'acció dels quals és reforçada localment pels metabolits alliberats del propi òrgan, no és menys cert que l'estat funcional d'aquest és causa d'excitacions, origen de reflexos. Charles Richet parlà amb aquest motiu de «reflexos tròfics». Pertany al mateix grup allò que Hess (1923) anomenà «reflex nutritiu». Rein i Fleisch han estudiat aquesta classe de reflexos i llurs connexions interfuncionals, que, d'acord amb la «noció d'anticipació», poden organitzar-se en complexos idèntics als reflexos condicionats digestius de Pavlov. La noció d'anticipació és resultat d'associacions que permeten que un fenomen fisiològic, que ordinàriament apareix per reflex, pugui produir-se abans de l'excitació normal.

Schiff (1866) fou el primer a observar que si hom impedeix, per qualsevol mitjà, l'arribada de glucosa als teixits, es produeix un reflex hiperglucemiant compensador, idèntic al provocat pel fred o per l'exercici muscular. Importants sempre com a fets experimentals, no eren, d'altra banda, sinó observacions aïllades, no estructurades sistemàticament encara en una doctrina definida.

III

Foren sobretot els treballs de l'Escola de Fisiologia de Barcelona els que precisaren la veritable significació dels reflexos glucemiants. Des del 1915, i durant molts anys, August Pi i Sunyer investigà sistemàticament aquest problema, amb la col·laboració de Bellido, Carrasco i Formiguera, Puche, Jaume Pi-Sunyer, Raventós, Domènech i Alsina i Benaiges. La manca de glucosa a la sang, qualsevol que sigui el mecanisme que la produeixi, és la determinant d'aquests reflexos. La isquèmia que afecta

regions extenses de l'organisme (1919); la perfusió amb líquids sense glucosa d'extenses seccions del cos —perfusió descendent des de l'aorta abdominal, recollint el líquid circulant en la vena cava inferior (1920); l'asfíxia (1922); la sostracció de sang, la dilució sanguínia (1929), la intoxicació per l'òxid de carboni o per cianurs (1929); l'avitaminosi B₁; la diabetis insular, el fred, són temes investigats a fons a l'Institut de Fisiologia de Barcelona. L'hemodilució origina sempre hiperglucèmia relativa, i molt sovint també absoluta. L'esplancnicotomia i l'extirpació suprarenal dificulten els efectes hiperglucemiant de l'hemodilució.

Houssay, Lewis i Molinelli (1922) havien comprovat que la hipoglucèmia insulínica provoca una descàrrega suprarenal d'adrenalina, la concentració de la qual a la sang es fa molt més elevada. És la hiperadrenalinèmia postinsulínica per contraregulació de Cannon, McIver i Bliss (1924).

Entre els col·laboradors d'August Pi i Sunyer, Josep Puche i Álvarez estudia d'una manera particular les respostes de l'organisme a la privació de glucosa en les diverses condicions d'observació. Cercava, tot seguint les variacions de la glucosa circulant, de conèixer certs aspectes de la fisiologia de la fam i d'altres cenestèsies químiques, origen i alhora motor dels reflexos nutritius. Estudia de faísó especial l'aspecte fonamental d'aquest problema: les vies nervioses, autònomes, que intervenen en la regulació i en el manteniment de la glucèmia (1927).

Bell (1832) i Weber (1834) afirmaren l'existència d'una sensibilitat vestibular no menys específica i que exerceix un paper molt important en la locomoció i en el manteniment de l'equilibri del cos humà. Com diu August Pi i Sunyer en *Principio y término de la biología* (1941): «Les primeres al·legacions a favor de la tesi d'aquesta sensibilitat propioceptiva foren molt discutides. Les sensacions que neixen de l'excitació "interna" de tals terminacions "internes" s'associen, es "confonen", s'organitzen conjuntament amb sensacions exteroceptives. L'obra de Helmholtz, sobretot, en analitzar el mecanisme de les més diferents sensacions òptiques, ha valorat com cal la part que prenen en la formació dels judicis sensorials els elements musculars propioceptius, solidàriament amb les dades que vénen de l'excitació exteroceptiva, retiniana. I el mateix passa en tota altra mena de sensacions. Resulta impossible, molt sovint, de separar els elements propioceptius dels intrareceptius. La sensació és un procés complex en l'organització del qual intervenen nombrosos elements i obligant-nos, la seva definició, a tenir en compte els judicis inconscients, a què Helmholtz es refereix amb tanta freqüència».

Purfour Du Petit (1727) comprova com el simpàtic no és un nervi cranial, i en la seva *Mémoire dans laquelle est démontré que les nerfs intercostaux fournissent des rameaux qui portent des esprits dans les yeux*

s'anticipa a Claude Bernard i Horner, i descriu els efectes cefàlics de la secció del simpàtic cervical. Winslow (1732) li dóna el nom de «simpàtic», denominació carregada, ja des del començament, de sentit fisiològic, per tal com suggereix que aquest nervi és el mitjà pel qual s'estableixen les «simpaties» entre el cap i el ventre, entre l'esperit i les funcions orgàniques. Per la seva banda, Whytt (1751), com a resultat de l'estimulació nerviosa central, distingeix els moviments voluntaris dels moviments viscerals involuntaris.

Amb Gaskell (1886) comencen els moderns treballs sobre el simpàtic. Li dóna el nom de sistema «visceral» o sistema «ganglionar», però suggereix preferentment el d'«involuntari». El 1916 resumeix els seus trenta anys de treball en aquest aspecte de la fisiologia del sistema nerviós, en el seu llibre fonamental *The Involuntary Nervous System*. Distingeix les fibres esplàncniques que inerven les vísceres, de les fibres somàtiques que pertanyen al sistema nerviós de la vida de relació. Langley empra preferentment, des del 1889, el mètode farmacològic, i, en particular, el bloqueig de les sinapsis ganglionars per mitjà de la nicotina. Creu millor la denominació de sistema nerviós «autònom», en lloc d'involuntari, i resumeix el seu treball, el 1921, en el seu llibre, avui clàssic, *The Autonomic Nervous System*.

Això no obstant, encara anatòmics com Kölliker i Cajal, i fisiòlegs com Gaskell i Langley, creuen que el simpàtic solament és eferent, de conducció centrífuga. Han calgut molts anys de treball tenaç, ja dins aquest segle, per a arribar a establir, d'una manera definitiva, la veritable natura, anatòmica i fisiològica, del sistema neurovegetatiu. A l'igual que el sistema nerviós somàtic o de relació, és constituït també per tres parts diferents: les vies aferents, que condueixen centrípetament els missatges o senyals elaborats en els receptors específics; els centres espinals o encefàlics d'integració, i les vies eferents, al llarg de les quals baixen, en direcció centrífuga, els impulsos nerviosos que governen l'activitat dels diferents efectors, fibra muscular llisa i òrgans secretors.

Malgrat que Goltz (1863) descriví els efectes —dilatació vascular en l'àrea esplàncnica i inhibició cardíaca— de l'estimulació, en determinades condicions, de les vísceres abdominals; i que De Cyon i Ludwig (1866) descobriren els efectes de l'estimulació del nervi depressor, no li és assignada encara, en la fisiologia de l'època, la significació que tenen i que posteriorment hom els ha atribuït. Hom diu, amb raó, que anticipar-se a veure allò que els altres només miren, és privilegi del geni, i la regla fou també vàlida en aquest cas. En publicar De Cyon la seva Memòria, premiada l'any següent per l'Acadèmia de Ciències de París, Claude Bernard assenyala precisament, en la ponència que decidí l'atorgament del premi, la transcendència del descobriment: «Es tracta», escriu, «del primer cas demostrat de *reflex*

intern, mecanisme meravellós d'autoregulació interna.» Després afegeix: «Hem de cercar en el sistema nerviós simpàtic l'element sensitiu visceral de la parella nerviosa. Aquests reflexos són gairebé sempre ignorats per l'individu; però el fet que no tinguem consciència de les manifestacions sensibles internes no ens autoritza a negar la sensibilitat del sistema» (cursiva nostra).

Han de passar noranta anys abans que hom demostrï histològicament que el 90 per cent de les fibres del pneumogàstric del gat són aferents (Agostoni, Chinnock, Daly i Murray, «J. Physiology», 135: 182, 1957). Aquest sol fet destaca el valor de l'obra fisiològica d'August Pi i Sunyer, que, ja molts anys abans, ha demostrat el paper funcional del neurovegetatiu aferent.

Alguns autors —Zunz i La Barre (1927), La Barre (1930)— no creuen que les respostes glucemiantes siguin efectes pròpiament reflexos, ja que comproven —amb la tècnica de les circulacions encreuades— que la irrigació dels centres cefàlics amb sang rica en glucosa produeix hipoglucèmia; i que, en canvi, la circulació de sang amb poca glucosa és causa d'hiperglucèmia. Admeten més aviat l'existència de zones nervioses «glucosensibles», que actuarien alternativament sobre els òrgans efectors de la regulació glucèmica. Serien, per tant, els centres, i no els receptors perifèrics, els que reaccionarien a les variacions de la glucèmia: sensibilitat tròfica de centres nerviosos a què ens referirem amb detall més endavant.

Hom ha de tenir en compte que la regulació glucèmica és un procés molt complex. Bé que hi intervenen centres nerviosos, no és menys cert que en el gos espinal, amb el neuroeix seccionat per dessota del bulb, així com en l'animal totalment decapitat, es manté la concentració de glucosa de la sang (Pi i Sunyer i Puche, 1933; Pi i Sunyer, Domènech i Alsina i Benaiques, 1933-1936). Si, ultra els veritables reflexos glucemiantes, es tracta també d'una excitació específica de determinats centres, tots ells són aspectes diferents de les evidents correlacions humorals i nervioses de la sensibilitat tròfica.

Des del moment que el centre respiratori respon a les variacions sanguínies del CO_2 i de la (H^+), August Pi i Sunyer investiga, com a cas particular de sensibilitat visceral, si les vies respiratòries i el pulmó no serien també sensibles a la concentració de CO_2 de l'aire inspirat. August Pi i Sunyer confirma aquesta sensibilitat pulmonar (1918). Posteriorment, i en col·laboració amb Bellido, amplia aquests treballs. Utilitzen el mètode del «gos amb dos caps»: gos donador, que, a més d'enviar la sang necessària al seu propi cap, irriga el d'un altre gos, amb el qual hom treballa (1919-1925). Anys més tard, ja a Caracas (1942), August Pi i Sunyer comprova els efectes de la respiració de CO_2 pel tronc separat del cap, havent deixat intacta la comunicació per mitjà dels pneumogàstrics, però desnervant el

cor. Les terminacions del pneumogàstric en l'aparell respiratori serien els receptors dels estímuls químics implicats. Larsell (1942) ha descrit aquests receptors, així com els sensibles a les excitacions mecàniques, en el pulmó.

August Pi i Sunyer clou a Venècia, on ha format un altre grup d'investigadors, trenta anys de treball sistemàtic. Ha obert un nou capítol de la Fisiologia —l'estudi de les correlacions humurals i nervioses de la sensibilitat tròfica— i ha contribuït a ampliar i a aclarir els nostres coneixements sobre el sistema neurovegetatiu, en particular l'aferent. ¿Quina és avui la significació de la seva obra, i com cal jutjar-la a la llum de les noves investigacions?

IV

Camus i Roussy (1913), i després Bailey i Bremer (1921), provoquen en el gos la poliúria permanent experimental per la punció hipotalàmica. L'animal excreta una quantitat abundant d'orina, pèrdua líquida que li produeix una set contínua. La lesió nerviosa, central, ha alterat el procés hidroregulador, trastorn que, com en el malalt de diabetis insípida, només la ingestió d'aigua atenua momentàniament. Cal parlar, doncs, d'un centre regulador del recanvi de l'aigua i situat en el diencèfal.

Van den Velden (1913) demostra que l'administració d'extracte neurohipofisari (factor antidiurètic) corregeix, tant en l'home com en l'animal, els dos trastorns principals de la diabetis insípida: la poliúria i la polidípisia. Com avui sabem, el factor antidiurètic es formaria, en realitat, a nivell dels nuclis supraòptic i paraventricular de l'àrea anterior de l'hipotàlem, i com a resultat de l'activitat neurosecretora de les seves cèl·lules. Baixaria al llarg del àxon d'aquelles neurones i s'emmagatzemaria en la neurohipòfisi.

Verney (1947) estudia els diferents factors que inhibeixen la diüresi provocada per la ingestió d'aigua. Comprova que aquesta diüresi és inhibida, en el gos, pel *stress* emotiu o per la injecció intracarotídia d'una solució hipertònica de clorur sòdic. L'ablació de la neurohipòfisi suprimeix ambdues respostes, que falten també, si hom lliga la caròtida interna. La sang d'aquesta artèria, quan s'eleva la seva pressió osmòtica, inhibeix ràpidament la diüresi. Fundant-se en aquests fets, Verney atribueix aquesta resposta osmòtica a l'estimulació de receptors específics situats al territori vascular de la caròtida interna. Aquests receptors serien les vesícules trobades pel mateix investigador en els nuclis supraòptic i paraventricular de l'hipotàlem. Com diu Verney, és molt possible que tot augment de l'osmolaritat del plasma de la sang estimuli, a nivell d'aquests osmoceptors, les dendrites de les neurones d'aquells nuclis, tot activant llur secreció del factor antidiurètic.

Aquest seria un altre «mecanisme de seguretat», com deia Cannon. Quan, per qualsevol motiu, puja l'osmolaritat dels líquids orgànics en gene-

ral, i la de la sang en particular, allò que biològicament convé aleshores a l'organisme animal és d'evitar tota pèrdua excessiva d'aigua, en aquest cas per l'orina. Aconsegueix això accelerant, per mitjà d'una major secreció de factor antidiurètic, la reabsorció tubular d'aigua a nivell del ronyó. Resposta reflexa, neuroendocrina, demostrada experimentalment en la rata per l'estimulació elèctrica del nucli supraòptic (Orville A. Smith, Jr., 1961), és el model perfecte de correlacions humorals, nervioses, i humorals una altra vegada, de la sensibilitat tròfica.

I podem emprar sense por aquest terme, puix que la mateixa injecció de solució salina hipertònica en la caròtida interna, o directament en els ventricles cerebrals, força l'animal a beure aigua. L'animal beu perquè augmenta la pressió osmòtica del plasma de la seva sang, o perquè disminueix el volum del seu líquid extracel·lular (Falk, 1961). Andersson i McCann (1955) han demostrat en la cabra que la injecció salina o l'estimulació elèctrica d'una àrea entre el fòrnix i el feix mamil·lolaràmic, fa que l'animal begui. Hom obté un efecte semblant en la rata (Orville A. Smith, Jr., 1961), per l'estimulació elèctrica de la regió rostradorsal de l'hipotàlem; però el més interessant en aquest cas és que la privació d'aigua durant dos dies —recordeu que la rata és un animal de petita talla i que hom podria comparar una tal privació amb la mantinguda en l'home durant un període de quatre a sis dies— provoca una ingestió d'aigua molt més reduïda que la determinada per l'estimulació elèctrica de l'hipotàlem. En canvi, les lesions bilaterals d'aquesta regió originen una afàgia i una adípsia combinades (Tinbergen, 1951).

D'altra banda, l'equilibri de fluids i electròlits, és a dir, el manteniment, dins llur marge normal, del volum i de la tonicitat dels líquids orgànics, només s'assoleix quan l'animal beu la quantitat d'aigua que en aquell moment li demana, i necessita, el seu cos. Si voluntària és la motivació —set— que el porta a beure, també ha d'ésser-ho l'acte que el faci deixar de beure, un cop ingerit el volum d'aigua que li cal. L'animal «mesura», en funció de la seva necessitat, el volum d'aigua que beu. Aquest «mesurament», sempre precís i un dels aspectes més interessants de la sensibilitat tròfica, utilitza els receptors locals de la gola i de l'estómac, juntament amb la tonicitat de les cèl·lules dels teixits i l'activitat reguladora dels centres hipotalàmics. Adolph (1939) i Bellows (1939) estudiaren aquest problema. Produïren en gossos un estat de dèficit d'aigua i mesuraren la beguda durant els primers cinc minuts, així que hom els ho permeté de fer-ho. En aquest cas, la quantitat d'aigua beguda és directament proporcional al dèficit de l'animal, cosa que sembla indicar, per una banda, la capacitat que té l'animal d'apreciar i de compensar, en un temps tan curt com són cinc minuts, quin és exactament el dèficit d'aigua del seu organisme; i, d'altra banda, que la set no és deguda, en aquest cas, a la sequedat local de la boca

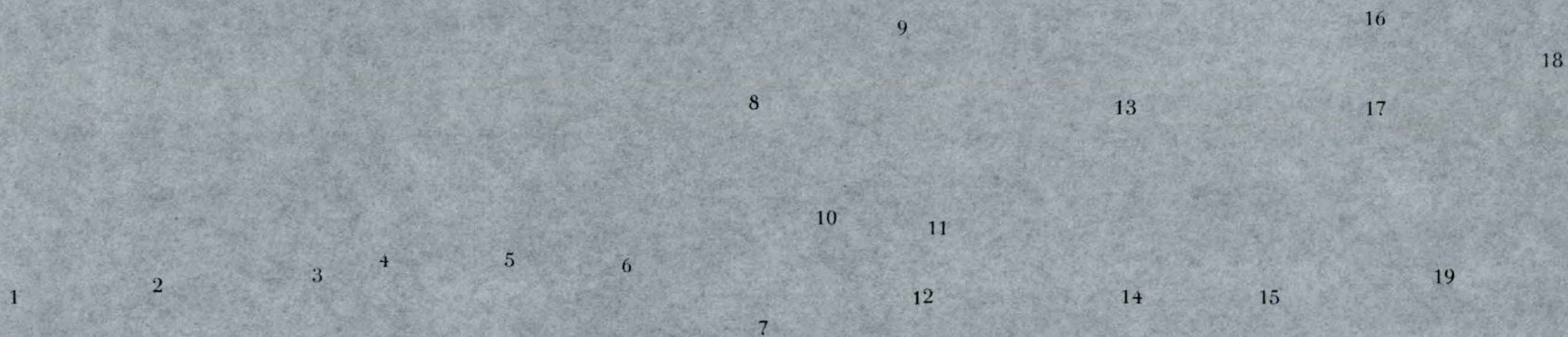
i de la faringe, perquè és evident que la sequedat local desapareix tan aviat com hom beu els primers glops d'aigua. En canvi, si per mitjà d'una fístula esofàgica s'introdueix directament l'aigua a l'interior de l'estómac, això no impedeix tot d'una que l'animal begui, però si hom prova, deu minuts després d'haver-li introduït l'aigua a l'estómac, quina és la intensitat de la seva set, el gos beu un volum d'aigua menor que hom no podria suposar; i al cap de quinze minuts ja no en beu. Epstein (1960) ha utilitzat en el seu estudi gossos amb fístula esofàgica i d'altres amb *by-pass* de l'estómac. Un factor oral i un factor gàstric mesuren el volum d'aigua que beu l'animal. Ara: aquest «mesurament» i la consegüent sensació de sacietat tenen lloc abans que es produeixi qualsevol canvi en la tonicitat o en el volum de la sang.

La intervenció de l'estómac, dotat d'una riquíssima innervació aferent, és en tot cas molt clara. Hi ha, a la paret gàstrica, «receptors de volum» (Hunt i Macdonald, 1954). Paintal (1954) i Iggo (1955) han registrat en els pneumogàstrics impulsos aferents originats a l'estómac. L'activitat d'aquestes fibres és lleugera o nul·la quan l'estómac és buit, i augmenta si hom l'insufla. Són fibres d'adaptació lenta, originades en receptors de tracció, segons Paintal; o receptors «en sèrie», entre les pròpies fibres musculars i estimulats per llur contracció activa o llur distensió passiva.

Problemes semblants planteja la ingestió d'aliment, és a dir, el menjar. El lactant plora quan té fam, i deixa de plorar (primera resposta) així que hom li dona el pit o el biberó. Deixa de mamar (segona resposta) quan sap que la quantitat de llet ingerida satisfà la necessitat que abans sentia. Cal distingir també en aquest cas la motivació —el *drive*, com diuen en llengua anglesa— i la sensació posterior de sacietat que suspèn la ingestió d'aliment. Exemple ben clar de sensibilitat tròfica, l'estudi del seu mecanisme fisiològic ha revelat una colla de fets interessants.

Seria insistir sobre un lloc comú limitar-se a repetir que la sensació interna de fam i la resposta activa que mena l'animal a menjar, són provocades per l'empobriment dels teixits en materials nutritius. Amb criteri més rigorós hom ha de precisar primer quin és, o quins són, els elements nutritius la manca dels quals origina la sensació de fam; després, com en el cas de la set, la possible influència de signes locals, punt de partida de la sensació evocada. Finalment, la localització i les condicions de treball dels centres nerviosos que governen i regulen tot aquest procés.

Nombroses observacions fisiològiques i clíniques permeten d'afirmar que la hipoglucèmia, alhora que posa en marxa els reflexos glucemians ja esmentats, i provoca la secreció de suc gàstric, evoca la sensació de fam. En això es funda l'ús de la insulina per a estimular l'apetit en les persones desganades o mal nodrides. Que sigui així: que la falta o l'empobriment en glucosa dels teixits ens mogui a menjar, no ha de sorprendre'ns. La glucosa,



IV. Curset de Cirurgia experimental a l'Institut de Fisiologia de Barcelona l'any 1922.

1. Josep Puche; 2. Francesc Jofré; 3. Joan Puig i Sureda; 4. Alumne del curset; 5. Professor Bickel; 6. Santiago Pi i Sunyer; 7. Màrius Cortès i Lladó; 8. Alumne del curset; 9. Francesc Gallart i Monés; 10. Sr. Casals; 11. Maria Cardona; 12. Pere Martínez i Garcia; 13. J. Bartrina; 14. August Pi i Sunyer; 15. Jesús Maria Bellido; 16. Fabià Estapé; 17. Enric Ribas i Ribas; 18. Leandre Cervera; 19. Jaume Pi-Sunyer i Bayo.



com sabem, és el combustible universal de totes les cèl·lules i d'una manera especial de les nervioses. Però, com veurem més endavant, el fenomen és més complex.

Des del treball clàssic de Cannon i Washburn (1912) hom atribueix a les contraccions de l'estómac i del duodè un paper decisiu en el determinisme de la sensació de fam i en la resposta activa que ens porta a menjar. Carlson (1919) féu una observació anàloga en un cert nombre d'individus, d'ordinari de quatre a deu hores després d'haver menjat. En canvi, Christensen (1931) no trobà cap relació entre la presència o la intensitat d'aquestes contraccions i la presència o la intensitat de la sensació de fam. Aquesta conclusió ha estat confirmada posteriorment per Bachrach, Mason i Pollard (1952), i per James (1957).

Wolf i Wolff (1947) no trobaren associada la sensació de fam amb contraccions en sèrie de l'estómac buit, en la meitat dels casos observats. La sensació o angúnia de fam, poques vegades, no tractant-se, cas rar, de contraccions molt fortes que elevin la pressió intragàstrica fins a 30 mm Hg, o més, guardava relació amb el màxim de la seva activitat mecànica. Molt sovint, la sensació de fam, associada a una rampa abdominal dolorosa, es produïa en absència de contraccions vigoroses de l'estómac.

En interpretar fisiològicament aquest problema, hom ha de tenir en compte tres punts diferents. En primer lloc, l'estómac buit és menys actiu, en l'ordre mecànic, que l'estómac ple; i els malalts gastrectomitzats experimenten encara sensacions de fam. Després, solament un nombre reduït d'individus normals acusen una sensació dolorosa de fam a causa de la contracció de l'estómac buit. Per últim, la fisiologia pateix, en aquest punt, de confusió de termes, confusió inevitable en clínica des que Lord Moynihan (1905) anomenà «dolor de fam» el dolor dels malalts d'úlcer a pèptica duodenal. Això no obstant, l'analogia entre aquest tipus de dolor i el de l'estómac buit en un individu sa és només nominal.

Ja al segle passat, Mohr (1840) descriu l'obesitat hipotalàmica en un malalt amb tumor de la hipòfisi. Cent anys després, Hetherington i Ranson (1940) demostren que les lesions bilaterals discretes dels nuclis ventromedials o de la regió lateral respecte als cossos mamil·lars, originen un estat d'obesitat en la rata albina. Els animals així operats ingereixen aliment amb un valor calorífic fins a tres vegades més gran que abans i es tornen obesos. Aquest tipus d'obesitat es produeix en el simi després de la lesió superficial de la base de l'hipotàlem anterior (Lambert i Bard, 1942). Rates albinas, amb lesions hipotalàmiques relativament petites i simètriques, ingereixen una quantitat d'aliment dues o tres vegades més gran, per dia, que no els animals de control (Brobeck, Tepperman i Long, 1943).

Com que aquestes lesions no semblen alterar directament el recanvi energètic d'aquests animals, malgrat que llur menor activitat física exer-

ceix també un cert paper en la producció de l'obesitat (Brooks, 1946), aquesta sembla deguda a una «hiperfàgia hipotalàmica». S'obté també, en les mateixes condicions, en la rata ordinària, en el gat, en el gos i en el simi. És anàloga a l'obesitat dels malalts amb tumors, infecció o d'altres lesions patològiques de la base del cervell, inclòs l'hipotàlem. La gastrectomia no impedeix el desenvolupament d'aquesta obesitat. Els animals hiperfàgics ingereixen menys aliment cada cop que mengen, però ho fan més sovint que els animals de control (Brooks, Lockwood i Wiggins, 1946). Si hom deixa que mengin tot l'aliment que volen, les rates amb lesió hipotalàmica augmenten ràpidament de pes (Stevenson i Welt, 1950).

A diferència dels animals normals, els hiperfàgics, si hom els deixa un temps suficientment llarg per a ajustar espontàniament llur ració, semblen ingerir-la més aviat en funció del volum de l'aliment que no del seu valor calorífic (Strominger, 1953). Com ja hem vist en tractar del mecanisme fisiològic de la set, també cal distingir, en el de la fam, dues coses totalment diferents: la motivació inicial que porta l'animal a menjar; i després la seva capacitat de «mesurar» el volum de l'aliment ingerit, capacitat ordinàriament en relació amb les necessitats metabòliques del seu cos, però alterada altres vegades, independentment d'aquelles. Això sembla que ocorre en l'animal amb lesió hipotalàmica: la hiperfàgia i, amb ella, l'obesitat, serien degudes a un trastorn bàsic dels mecanismes que regulen i «mesuren» la ingestió d'aliment, segons les necessitats metabòliques de l'animal. La manera com aquest respon a les proves d'obstacles ens dirà on radica el trastorn: Miller (1955) i Teitelbaum (1957) han demostrat que els animals hiperfàgics per lesions de l'hipotàlem ventromedial s'esforcen *menys* a obtenir l'aliment, malgrat que el consumeixen en gran quantitat, si hom els l'ofereix *ad libitum*.

L'acte de menjar i la quantitat d'aliment ingerit cada vegada serien regulats per dos centres hipotalàmics: el «centre de menjar» en l'hipotàlem lateral, on estaria localitzat l'impuls, la motivació, el *drive*, que ens porta a fer-ho; i el «centre de sacietat», a nivell dels nuclis ventromedials de l'hipotàlem, i que «mesuraria» el volum d'aliment ingerit a cada àpat.

L'estimulació, per mitjà d'elèctrodes implantats, del centre hipotalàmic lateral del menjar, en un animal no anestesiats, augmenta en un grau considerable la seva ingestió d'aliment (Delgado i Anand, 1953). Aquesta hiperfàgia persisteix molt més enllà del temps d'estimulació: els animals estimulats durant una hora el dia no presenten un marcat interès per l'aliment durant el període d'estimulació, però llur ingestió diària d'aliment es manté elevada mentre persisteix l'estimulació i retorna el seu nivell normal en finir aquella. Aquests resultats han estat confirmats per Morgane (1961).

Com cal esperar, la lesió de l'hipotàlem lateral origina una anorèxia persistent (Anand i Brobeck, 1951). Els animals així operats refusen l'ali-

ment que hom els introdueix a la boca i moren per inanició, malgrat que hom els ofereix una quantitat abundant d'aliment. Baillie i Morrison (1963) dubten que l'afàgia produïda per lesions laterals de l'hipotàlem sigui deguda primàriament a la manca de l'impuls o del desig de menjar. La veritable causa radicaria en la incapacitat d'ingerir l'aliment per la boca, és a dir, de mastegar-lo i de deglutir-lo, ja que llurs animals, amb aquestes lesions, continuaven oprimint una palanca per al forniment intragàstric directe de l'aliment, mentre que refusaven l'aliment i l'aigua quan eren donats per la boca.

Hom ha atribuït també a factors químics l'estimulació del centre hipotalàmic que regula la ingestió d'aliment. Mayer (1955) ha suggerit una teoria «glucostàtica», segons la qual la utilització de la glucosa de la sang per determinades cèl·lules nervioses és el factor decisiu que provoca i regula la ingestió d'aliment. Segons aquesta teoria, una concentració baixa de glucosa a la sang, i, per consegüent, una utilització deficient de la glucosa, excitaria determinats elements neurals de l'hipotàlem i originaria la sensació de fam. Kennedy (1953) creu que un metabolit, en equilibri amb els dipòsits de greix, actua sobre els centres hipotalàmics per controlar-ne l'activitat. Hom ha comprovat que les àrees hipotalàmiques del cervell de rates congelades contenen fosfats lúbils amb les propietats del fosfat de creatina i del trifosfat d'adenosina, en quantitats que alliberen un total d'uns 10 μ mols de P per gram de teixit. Els teixits hipotalàmics de rates normals i d'altres rates afamades per privació d'aliment difereixen per la velocitat d'incorporació del fosfat isotòpic en aquelles fraccions, cosa que seria part del mecanisme hipotalàmic de regulació de la ingestió d'aliment (Larsson, 1954).

Treballant amb fistules esofàgiques, de manera que l'aliment sigui mastegat i deglutit, però sense arribar a l'estómac (àpat fictici), Janowitz i Grossman (1949) han comprovat que els animals deixen eventualment de menjar, però que la quantitat total d'aliment ingerit és molt més grossa que no hauria estat en cas d'entrar els aliments a l'estómac. Janowitz i Grossman posen en relleu el paper de la distensió de l'estómac a la regulació de la quantitat d'aliment ingerit. La hipòtesi de la distensió gàstrica té, a favor seu, la rapidesa amb què es manifesta el seu efecte. Tota hipòtesi de la sacietat, fundada en l'acció de factors metabòlics s'enfronta amb la dificultat d'explicar per què l'animal deixa de menjar ja molt abans que s'hagi produït la digestió i l'absorció de l'aliment ingerit.

Epstein i Teitelbaum (1962) han utilitzat un *by-pass* boca-esòfag, i han demostrat que la rata pot regular bé la ingestió d'aliment i d'aigua sense les modalitats de la informació gustativa, de l'olfacte, tàctil i propioceptiva, originades a nivell de la boca, de la faringe o de l'esòfag. Segons aquests investigadors, els factors posteriors a la ingestió de l'aliment són suficients per a «...controlar el començament de l'àpat, la magnitud de

cada àpat en particular i la quantitat total d'aliment ingerit durant un dia i per períodes de temps més llargs, fins a un mes».

Mook (1963) ha precisat la relació entre les determinants, oral, i les posteriors a l'ingrés, de la ingestió de l'aliment, per la producció de fistules, esofàgica i gàstrica, en un mateix animal, talment que amb una mateixa o diverses substàncies de diferent osmolaritat a la boca i a l'estómac, respectivament, el consum de la substància presentada a la boca és determinat per l'osmolaritat de la substància introduïda a l'estómac. Mook acaba el seu treball, que en confirma d'altres d'anteriors (Stellar, Hyman i Samey, 1954; Smith i Duffy, 1957; Pfaffman, 1961), amb la conclusió que la ingestió d'aliment és determinada per factors orals, positius i negatius (en gran part el gust), i per un mecanisme osmòtic que actua després d'ésser ingerit l'aliment.

Ramon Turró distingeix, ultra la fam global, les fams especialitzades: la mancaça, en el cos de l'animal, d'una substància de valor nutritiu, el mou a cercar-la per compensar-ne el dèficit. És ben conegut i citat pel mateix Turró el cas de la gallina que ingereix les sals calcàries per tal de formar la closca de l'ou. En l'ordre de les prioritats nutritives ve, després de la glucosa, el sodi. Podem provocar experimentalment una deficiència de sodi en un animal, si li extirpem les suprarenals. L'estudi de la sensibilitat gustativa i les proves de conducta de les rates adrenalectomitzades ha revelat una colla de fets molt interessants.

Richter (1942) és el primer a investigar detingudament aquest problema. A diferència de les rates normals, que perceben i prefereixen, en comptes d'aigua destil·lada, la solució salina amb una concentració de NaCl al 1:2,000, les rates adrenalectomitzades la perceben i la prefereixen ja a una concentració molt més petita, 1:33,000. Aquesta preferència al NaCl i a d'altres sals de Na per part de la rata adrenalectomitzada, ha estat confirmada per Bare (1949) i per Young (1949). L'animal adrenalectomitzat ingereix una tal quantitat de solució salina, que no solament sobreviu, sinó que augmenta de pes. La importància del factor químic en aquesta motivació, la revela el fet que aquesta apetència específica per la sal desapareix en la rata adrenalectomitzada quan hom li injecta una solució de NaCl i s'eleva així la seva natrèmia. El mateix efecte s'obté quan hom li dona un excés de sal amb l'aliment.

La importància del factor neurosensorial, la demostra la falta de l'augment compensador de la ingestió de sal quan hom secciona els nervis gustatius de l'animal (Richter, 1939). D'altra banda, una rata amb fístula esofàgica prefereix la solució salina, malgrat que aquesta no arriba a penetrar al seu estómac. No és absorbida i no exerceix, per tant, un efecte metabòlic (Stellar, Hyman i Samey, 1954).

La pèrdua contínua de sodi per part de l'organisme animal —la fam especialitzada del sodi, podríem dir, donant-li una accepció més àmplia— posa en joc, com en el cas de l'aigua, dos mecanismes compensadors: el d'entrada, al qual acabem de referir-nos, i que facilita la ingestió d'una major quantitat d'aquest element; i l'endocrí, per mitjà del qual es redueix tot al possible la pèrdua de sodi per l'orina i per la suor. Clark (1938) ha estudiat en la rata els efectes prolongats d'un ambient càlid i humit. Les suprarenals de les rates salvatges nadiues (tropicals) són molt més grosses que les de les varietats importades. Les suprarenals d'aquestes darreres augmenten gradualment de mida durant llur estada al tròpic. La pèrdua contínua d'aigua i de sodi, per part d'aquests animals, en resposta al clima tropical, força llurs suprarenals a realitzar un treball addicional: llur hiperplàsia és l'expressió de llur intent d'assegurar-se un medi intern tolerable.

V

L'obra d'August Pi i Sunyer ha resistit el pas del temps i l'ampliació dels nostres coneixements en aquesta branca de la fisiologia. Vull, abans de cloure aquest treball, assenyalar-ne alguns punts fonamentals.

L'obra d'August Pi i Sunyer té una unitat de doctrina que s'ha reflectit inevitablement en la personal dels qui foren els seus col·laboradors. Motor i ànima de l'Institut de Fisiologia de Barcelona, aquell no era, com tants d'altres centres que tots hem conegut, lloc on només hom anava a aprendre noves tècniques d'investigació. L'Institut de Fisiologia de Barcelona fou sempre, al contrari, una associació voluntària d'homes estudiosos, aplegats al voltant d'August Pi i Sunyer per promoure el conreu de la ciència catalana.

August Pi i Sunyer té, ja molt aviat, tan aviat com s'aboca en aquests problemes, una intuïció clara de la importància funcional del neurovegetatiu aferent. En una època —al començament del segle— que sobrarien els dits d'una mà per a comptar els qui a casa nostra sabien què era el simpàtic eferent, August Pi i Sunyer comprèn que, si hi ha correlacions vegetatives, ha d'haver-hi forçosament un arc nerviós vegetatiu, amb la seva branca eferent i, sobretot, la branca aferent. Tenaç, infatigable, durant més de quaranta anys, en treballs de laboratori, conferències públiques i comunicacions als Congressos Internacionals de Fisiologia, August Pi i Sunyer s'esforça a assabentar els ignorants i, cosa encara més difícil, a convèncer els incrèduls. Avui, la doctrina del neurovegetatiu aferent és matèria incorporada ja a la Fisiologia ortodoxa, però això no ens ha de fer oblidar mai que aquest progrés ha estat degut, en gran part, a l'obra personal d'August Pi i Sunyer i els seus col·laboradors.

Finalment, August Pi i Sunyer s'adonà sempre d'allò que he procurat de posar en relleu en aquest treball: l'enorme complexitat funcional dels processos aparentment més senzills. El tema de la Unitat Funcional fou un dels predilectes d'August Pi i Sunyer, però ell sempre comprengué que aquesta Unitat no és sinó l'expressió final d'activitats i de mecanismes extremament complexos: correlacionats i equilibrats en funció d'una resultant ben ajustada, fruit de l'adaptació i de la transmissió per herència.

En un esforç de trenta anys, August Pi i Sunyer creà a Barcelona una Escola de Fisiologia coneguda i respectada a tot arreu. L'home i el medi es conjugaren per dur-la a terme. Avui que l'hem perdut, reconeguem el seu valor i la falta que a tots ens fa.

BIBLIOGRAFIA

1. MAX SCHELER. *El Puesto del Hombre en el Cosmos*. Buenos Aires, 1938.
2. CONDILLAC. *Traité des Sensations*, així com l'*Extrait raisonné*, afegit per Condillac en les edicions posteriors de la seva obra (edició de Georges Lyon, Paris, 1921).
3. RAMON TURRÓ. *Les Origines de la Connaissance*. Paris, 1914.
4. ERNST CASSIRER. *Filosofia de la Ilustración*, Fondo de Cultura Económica. México, 1943.
5. W. B. CANNON. «Proc. Roy. Soc.», 90: 283 (1918).
6. CLAUDE BERNARD. *Leçons de Physiologie expérimentale*, 1 (1855).
7. OTTO VON FÜRTH. *Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie*, 2 Band (1913).
8. F. P. UNDERHILL i O. E. CLOSON. «Amer. J. Physiology», 117: 421 (1906).
9. H. RITZMANN. «Arch. f. exper. Pathologie», 61: 231 (1909).
10. W. STRAUB. «Munch. med. Wochenschr.», 493 (1909).
11. L. POLLAK. «Arch. f. exper. Pathologie», 61: 166 (1909).
12. K. K. HIRAYAMA. «Zeitschr. f. exper. Pathologie», 8: 649 (1911).
13. F. CORI i G. COPI. «J. Biol. Chem.», 79: 309 (1928).
14. W. FALTA. «Prager med. Wochenschr.», 7 (1910).
15. J. DE MEYER. «Arch. intern. Physiologie», 9: 1 (1910).
16. W. R. HESS. *Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems* (1948).
17. B. A. HOUSSAY, J. T. LEWIS i E. A. MOLINELLI. «Revista de la Asociación Médica Argentina», 37: 486 (1934).
18. W. B. CANNON, MC IVER i BLISS. «Amer. J. Physiology», 69: 36 (1924).
19. JOSEP PUCHE ÀLVAREZ. *El sistema nerviós autònom en la regulació de la glucèmia*. «Treballs de l'Institut de Fisiologia de Barcelona», II: 92 (1927).
20. W. H. GASKELL. *The Involuntary Nervous System* (1886).
21. J. N. LANGLEY. *The Autonomic Nervous System* (1921).
22. GOLTZ. «Virchow's Arch.», 26: 11 (1863).
23. A. DE CYON. «Ber Sachs. Ges.», 16: 307 (1866).
24. J. LA BARRE. «Compt. rend. Soc. Biol.», 96: 708, 1400 (1927).
25. J. LA BARRE. *Les régulations hormonales du métabolisme glucidique*. Paris, 1937.
26. J. CAMUS i G. ROUSSY. «Compt. rend. Soc. Biol.», 75: 483 (1913).
27. P. BAILEY i F. BREMER. «Arch. Intern. Med.», 28: 773 (1921).
28. VAN DEN VELDEN. «Berl. klin. Wochenschr.», 50: 2061 (1913).
29. E. B. VERNEY. «Proc. Roy. Soc.», 135 B: 25 (1947).
30. E. F. ADOLPH. «Amer. J. Physiology», 125: 75 (1939). *Physiology of Man in the Desert* (1947).
31. BELLOWS. «Amer. J. Physiology», 125: 87 (1939).
32. J. N. HUNT i L. MACDONALD. «J. Physiology», 126: 459 (1954).
33. A. S. PAINTAL. «J. Physiology», 126: 255 (1954).
34. A. IGGO. «J. Physiology», 128: 593 (1955).
35. W. B. CANNON i A. L. WASHBURN. «Amer. J. Physiology», 12: 387 (1904).
36. A. J. CARLSON. *The Control of Hunger in Health and Disease* (1919).

37. O. CHRISTENSEN. «Acta medica scandinavica», suplement 27 (1931).
38. S. WOLF i H. G. WOLFF. *Human Gastric Function*, 2.^a ed. (1947).
39. LORD MOYNIHAN. «Lancet», i: 340 (1905).
40. MOHR. «Wochenschr. ges. Heilk.», 565 (1840).
41. A. W. HETHERINGTON i RANSON, S. W. «Anat. Rec.», 78: 149 (1940).
42. E. F. LAMBERT i BARD, P. «Fed. Proc.», 1: 11 (1942).
43. J. R. BROBECK, TEPPERMAN, J., i LONG, C. N. H. «Yale J. Med. Biology», 15: 831 (1943).
44. C. MC C. BROOKS. «Amer. J. Physiology», 147: 708 (1947).
45. STEVENSON i WELT. «Amer. J. Physiology», 161: 35 (1950).
46. STROMINGER. «Yale J. Med. Biology», 26: 55 (1953).
47. J. M. R. DELGADO i ANAND. «Amer. J. Physiology», 172: 162 (1953).
48. ANAND i BROBECK, J. R. «Yale J. Med. Biology», 24: 123 (1951).
49. C. P. RICHTER. «Harvey Lectures», 38: 63 (1942).
50. J. K. BARE. «Comp. Physiol. Psychology», 42: 242 (1949).
51. P. T. YOUNG. «Comp. Psychol. Monogr.», 19: 5 (1949).
52. E. STELLAR, HYMAR, R., i SAMBY, S. «J. Comp. Physiol. Psychology», 47: 220 (1954).
53. A. CLARK. «J. Trop. Med.», 41: 315 (1938).

**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 quimioreceptors 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 quimioreceptors 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 quimioreceptors extrapulmonars— acció tòxica inhibidòria, estimulin, en canvi, els quimioreceptors 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 quimioreceptors 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 quimioreceptors centrals sensibles al pH del líquid cefaloraquídi, i l'altra, «el descobriment dels quimioreceptors 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 glucemiants 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 glucemiantes*,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 esplacnotomia 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 submortal 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 LLOID, 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

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.



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 hiperglucemiants 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 glucemiants.* «Treb. Soc., Biol.», 7: 253 (1919).
48. Íd. *Altres dotze experiments de lligadura.* «Treb. Soc. Biol.», 8: 71 (1920).
49. Íd. *Els reflexos glucemiants.* «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.

LA BIOQUÍMICA DELS HIDRATS DE CARBONI

pel doctor

CÉSAR PI-SUNYER I BAYO

Director dels Laboratoris Syntorgan
Mèxic

M'és molt grat d'ocupar-me d'aquest tema —al qual tantes hores de treball i d'estudi havia dedicat en altres temps— en el llibre resum de l'obra científica del meu pare i de la seva escola de Barcelona.

I amb més motiu, encara, perquè, un cop publicat, l'any 1939, a Montevideo, el seu llibre *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica* —basat en notes disperses, escrites un xic de pressa a Barcelona, durant la guerra—, veié que havia sortit a llum mancat d'unitat, amb llacunes i repeticions, i sense la bibliografia necessària, perduda en l'enrenou. Al llarg dels anys em proposà diverses vegades de col·laborar amb ell a redactar-lo de nou, donant-li la unitat i la coherència que li mancaven i posant-lo al dia en la bibliografia més recent, a publicar amb detall. Diverses circumstàncies, i no la menys important el fet d'haver-me jo apartat durant anys d'aquests estudis per tal de concentrar-me en d'altres treballs en aquells moments més peremptoris, feren que aquest projecte, que tanta il·lusió ens feia a tots dos, mai no fos dut a terme.

L'amable i honrosa distinció dels actuals dirigents de la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA, continuadora de la SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA (de la qual m'honoro d'haver estat el darrer secretari a la primera època) m'ha esperonat a redactar aquest curt resum —mort ell al meu costat, fa set mesos—, potser germen d'un altre de més llarg i més ambiciós. Així he omplert en aquestes vetllades el gran buit de la seva absència, i m'ha semblat, moltes estones, parlar amb ell sobre qüestions de què tant havíem tractat en hores més felices.

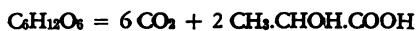
Abans d'entrar en el tema vull fer constar que per a la redacció d'aquest resum he tingut la sort de poder disposar, com a fonts de consulta, de totes les seves obres publicades arreu, més set volums recollint treballs seus dispersos, tot l'arxiu de tiratges a part que guardava a Caracas i portà després a Mèxic, i la col·lecció completa —setze volums— dels *Treballs* de l'estimada i enyorada SOCIETAT DE BIOLOGIA. En la bibliografia he anotat curosament tots els treballs al meu poder, d'August Pi i Sunyer i dels seus deixebles de Barcelona, dedicats a temes de bioquímica dels hidrats de carboni; però per no allargar-la massa —tenint en compte l'espai limitat de què dis-

posava en el llibre projectat— solament m'he referit als d'altres autors citant llurs noms i les dates. A més, aquests treballs es poden trobar citats detalladament en els diversos tractats de Bioquímica, i els nostres, malauradament, no gaires vegades.

I. TREBALLS PRELIMINARS

L'interès d'August Pi i Sunyer pel metabolisme intermediari dels glúcids, com dels altres temes més estrictaments fisiològics que havien d'ocupar-lo tot al llarg de la seva vida, començà molt aviat. Ja el 1900, en la seva tesi doctoral *La vida anaeròbia*,¹ ampliació d'un treball preliminar publicat dos anys abans,² en el qual estudia detalladament els mecanismes d'oxidació i de reducció en les cèl·lules i els teixits, en ocupar-se de les transposicions moleculars en els hidrats de carboni insisteix repetidament a diferenciar els dos camins de destrucció de la glucosa: l'aerobi, formant-se CO_2 i H_2O , i l'anaerobi produint alcohol etílic, segons que es tracti del llevat de cervesa alt o baix.

Aquest fet, amb molts d'altres que cita referents al metabolisme de pròtids i lípids, sosté que comproven la seva hipòtesi de la possible substitució, per adaptacions successives, de la vida amb aire per l'anaerobiosi. I ahlludeix també ja, repetidament, a la formació d'àcid làctic, especialment en la contracció muscular:



Més endavant, diu: «El fetge fabrica el glucogen en la seva funció reguladora de les molècules absorbides. Com que la glucosa en gran excés seria capaç de produir terribles danys a l'organisme, la recull la glàndula hepàtica per lliurar-la a poc a poc i en les quantitats regulars i necessàries». «El pas de glucogen a glucosa és un nou resultat d'hidròlisi i dóna lloc a energia despresada i aprofitada per l'organisme i potser, regionalment, per al sosteniment de la seva funció antitòxica. Els músculs també contenen glucogen, però hi exerceix funció exactament inversa a la del fetge. Aquest òrgan regula pel glucogen la quantitat de glucosa, i en el múscul hi és com de reserva, a punt de subvenir a les grans necessitats que puguin presentar-se de moment.» «La glucosa, que en quantitat normal circula amb la sang, desapareix: bé per transposició molecular, dividint-se en àcid làctic; bé per oxidació, passant per bon nombre d'intermediaris.» I encara: «En el complex gènere patològic de malalties nutritives que es distingeix per la irregular eliminació de la glucosa i la producció excessiva d'altres hidrocarbònats, cal distingir —al meu entendre— dos troncs. Formen el primer les

varietats de diabetis greu, filla de desmesurada destrucció, que ocasiona l'excessiva vivacitat de les oxidacions. El segon, les formes lleus, depenen de la manca d'oxigen actiu, sigui aquesta deguda a la disminució del poder del pàncreas (secretor d'oxidases), o a trastorns de regulació del fetge, que allibera en massa quantitats de glucogen, transformat en glucosa. En la diabetis de la primera classe sobrevé la demacració ràpida dels malalts i llur prompta mort; en les de la segona, la resistència és major i duren llarg temps».

Bé que sigui primordial per a establir les bases del nostre estudi, no volem estendren's més en l'anàlisi d'aquesta tesi doctoral, per tal com constitueix un altre capítol de la present obra. Però sí que, en conclusió, volem remarcar que August Pi i Sunyer, tot just en començar el segle, i joveníssim, introduïa així a la península els conceptes fonamentals de les oxidacions i les reduccions biològiques i de la bioquímica dels hidrats de carboni que, a partir de Lavoisier i després de Cl. Bernard, Pasteur, Gay Lussac, Liebig, Buchner, Hoppe-Seyler, etc., constituïen l'avantguarda dels coneixements d'aleshores; i n'extreia conclusions que havien d'informar totes les seves recerques posteriors, i visions sintètiques que molts d'altres investigadors confirmarien més tard.

En els anys immediatament posteriors sembla abandonar un xic aquests temes, absorbit en les recerques sobre la funció fixadora del fetge, l'antitòxia renal, i els mecanismes de la immunitat natural (aquests sota el guiatge del seu mestre, Ramon Turró), però el 1909, en col·laboració amb ell, publica diversos treballs sobre la diabetis experimental³ i la glucosúria per extirpació pancreàtica⁴, resumint els resultats de dues-centes pancreateomies totals en gossos, efectuades en els darrers quatre anys. Conclouen: «No tots els gossos despancreatitzats i sotmesos a règim alimentari proteic són glucosúrics, i ignorem per què uns ho són, i d'altres, no. Els gossos alimentats amb hidrats de carboni, sols o amb carn, són sempre glucosúrics. Tots els gossos pancreateomitzats, siguin o no glucosúrics, són sempre hiperazotúrics; i existeix com una mena d'oposició entre el contingut de nitrogen urinari i la quantitat de glucosa excretada. Podem afirmar que tots els gossos pancreateomitzats són *diabètics*, bé que no tots siguin *glucosúrics*».

El mateix any dona un Cours de Físico-química celular a la Universitat de Barcelona⁵ i publica, amb Rodrigo Lavín, la *Fisiologia General*.⁶ És interessant, avui, de veure l'extensió que dedica ja a l'estudi dels ferments (24 pàgines), a la química muscular (16 pàgines) i a la físico-química biològica (40 pàgines), avançant-se gairebé de mig segle al que ara és norma establerta.

El 1909 publica amb Gómez Ocaña una *Memòria* sobre el vuitè Congrés Internacional de Fisiologia, celebrat a Viena,⁷ i en allò que afecta el nostre tema, interessa d'assenyalar les extenses referències als treballs de

Fürth i Charnas sobre la determinació de l'àcid làctic (mètode que molts anys després, modificat, tant havíem d'emprar a l'Institut de Fisiologia); de Knoop, sobre la β -oxidació dels àcids; de Boruttau, sobre la fisiologia del glucogen i la patologia de la diabetis; de Reach, sobre la glucosúria per pancreotomia parcial; de Pitres, sobre el metabolisme dels hidrocarbonats en els adissonians, etc.

Simultàniament, en un treball sobre el règim dels diabètics,⁸ combat el clàssic de Bouchardat d'exclusió dels hidrats de carboni, i recomana d'efectuar sempre l'estudi del balanç nutritiu i de l'equilibri nitrogenat. Poc temps després publica, com a resum, el capítol «Diabetes sacarina y sacarurias», del *Manual de Medicina Interna* d'Hernando y Marañón.³⁷

A continuació, Pi i Sunyer es concentra especialment en els treballs sobre electrocardiografia, amb J. M. Bellido, i sobre les funcions renals i sol, el 1917 presenta una ponència al Segon Congrés de Metges de Llengua Catalana,⁹ també sobre el règim per als diabètics, en què estudia més detingudament el problema que set anys abans, i proposa tres tipus diferents de règim: *a*) pobre en hidrats de carboni; *b*) exempt d'aquests; i *c*) a base de verdures; i recorda que especialment cal subvenir a les necessitats energètiques de dos mil a tres mil calories, segons que el malalt descansi o treballi.

El 1918, Pi i Sunyer, amb diversos col·laboradors, emprèn sistemàticament l'estudi dels reflexos tròfics glucemians, com a confirmació parcial —al costat dels de la sensibilitat pulmonar i d'altres— de la teoria de la sensibilitat tròfica de Ramon Turró,^{10 11} que integraria després el mateix Pi i Sunyer en la seva doctrina dels mecanismes d'unitat funcional¹² i de correlació fisiològica¹³ exposada ja d'una manera global i sistemàtica als cursos de Buenos Aires i Montevideo (1919).

Així comencen al Laboratori de Fisiologia de Barcelona les sèries experimentals sobre diversos aspectes del metabolisme dels hidrats de carboni, que havien d'eixamplar-se i diferenciar-se cada dia més fins al 1939; i seguits alguns a l'Institut de Medicina Experimental de Caracas a partir del 1940. Per al millor estudi d'aquestes recerques intentarem d'agrupar-les en diversos apartats i, tot al possible, de ressenyar-les per ordre cronològic. Com que en d'altres capítols ja són estudiades algunes d'elles en els aspectes més purament fisiològics, ens hi referirem tan sols breument i intentant de destacar-ne el caire bioquímic, i ens estendrem, en canvi, en les que prendran més clarament aquest caràcter.

II. REFLEXOS TRÒFICS GLUCEMIANTS I FAM LOCAL

El 1919, Pi i Sunyer publicà dues notes sobre els reflexos glucemiants,^{17 18} indicant que la lligadura de l'aorta i cava inferior del gos produeix descàrrega de glucogen hepàtic i hiperglucèmia, sostenint la realitat de les relacions nervioses-reflexos tròfics glucemiants, i cercant-ne les vies centrípètes. Poc temps després, amb B. Houssay —és interessant d'assenyalar aquesta única col·laboració experimental amb el distingit fisiòleg de Buenos Aires, que havia d'ésser honorat anys després amb el Premi Nobel—, reporta una sèrie negativa d'experiments de lligadura, en què no s'observà hiperglucèmia (determinada pel mètode de Benedict);¹⁹ però posteriorment Pi i Sunyer publicà, amb Carrasco,²⁰ i sol,²¹ dues altres sèries positives en què s'observà molt més constant la disminució del glucogen hepàtic que no pas la hiperglucèmia.

El 1921, pensant Pi i Sunyer en la possible interferència dels anestèsics en la hiperglucèmia dels gossos sotmesos a lligadura, estudia amb Carrasco els efectes del cloral, morfina, uretà i cloralosa, i observa que els tres primers ocasionen hiperglucèmia, i que la cloralosa —si és pura i en solucions recents, com l'empren ells— és l'anestèsic que menys pertorba la normalitat de la regulació glucèmia.²³ També en col·laboració amb Carrasco, porta a terme una nova sèrie d'experiments de lligadura dels grans vasos abdominals —aquesta vegada en vint conills— en què confirmen les hiperglucèmies observades per Negrín i H. Guerra en aquests animals, de glucèmia més làbil que els gossos.²⁴

L'any següent, al Congrés d'Oporto de l'«Asociación Española para el Progreso de las Ciencias», Pi i Sunyer resumeix tots aquests estudis sobre la glucèmia i la fam local,²⁵ i encara ho fa de manera més extensa en la seva comunicació a la SOCIETAT DE BIOLOGIA sobre *Els reflexos tròfics glucemiants*.²⁶

El 1923 estudia amb Carrasco³¹ l'aparició d'hiperglucèmia per dilució sanguínia amb solucions salines lliures de glucosa; demostra que aquesta es troba sota el control del sistema nerviós, ja que deixa de presentar-se en tallar la via eferent; i creu que és deguda sobretot a excitació perifèrica, sense excloure una possible acció central. I en dos nous treballs de resum, Pi i Sunyer insisteix altra vegada sobre la doctrina de la sensibilitat interna i tròfica, i dels reflexos tròfics glucemiants.^{32 i 33}

El 1927, Bellido i Puche⁴¹ comproven els resultats de Pi i Sunyer en les lligadures conservant la inervació del membre bloquejat; obtenen hiperglucèmia passatgera de caràcter reflex, i veuen que la injecció d'insulina en un membre així bloquejat provoca en certs casos la mateixa hiperglucèmia,

amb què resulta difícil de separar ambdós efectes. Puche publica la seva tesi doctoral sobre *El sistema nerviós autònom en la regulació de la glucèmia*⁴² resumint els treballs de l'escola de Barcelona i els seus particulars, i mostrant la indubtable regulació pel sistema nerviós autònom del metabolisme dels hidrats de carboni influent sobre tots els òrgans que participen principalment en la glucoregulació (fetge, suprarenals, pàncreas).

Poc temps després, Pi i Sunyer i Puche⁴³ comuniquen noves experiències en gossos, que comproven l'acció hiperglucèmica de l'hemorràgia, i es refereixen a treballs de La Paz, Corral, Puche, Houssay, Levine, Macleod, etcètera, que confirmen la teoria dels reflexos tròfics glucemians. Insistent, encara, Pi i Sunyer⁴⁴ intoxica gossos en dejú amb dosis submortalis de cianur sòdic, i observa hiperglucèmia i hiperlipèmia: seccionant ambdós esplàncics subsisteix aquesta i desapareix aquella, almenys la immediata.

El 1929, Puche estudia la influència de l'asfíxia sobre la glucèmia⁵¹ i observa que per excitació dels centres l'asfíxia determina un efecte hipoglucemiant, potser degut a increment de la funció endocrina del pàncreas, conduït pels nervis vagus. A les Jornades Mèdiques de Brusselles, Pi i Sunyer insisteix sobre la seva doctrina;⁵⁰ és indubtable l'existència d'un sistema de glucoregulació nerviosa, i existeixen tres mecanismes confluents de regulació metabòlica i funcional: cel·lular, químic i nerviós.

El 1933, ell mateix, completant estudis anteriors de Puche, efectua, amb Domènech-Alsina i Benaiges,⁸⁴ una nova sèrie experimental en gossos totalment decapitats, per tal d'eliminar tota influència nerviosa per via medullar simpàtica. El gos es defensa com en condicions normals davant la hiperglucèmia experimental quan li tallen una de les vies eferents reguladores de la glucèmia, i en tallar-li la restant, la regulació continua fent-se millor, si la decollació ha precedit la vagotomia, no pas a la inversa. El tronc, bé que no actuïn els centres nerviosos que regulen la glucèmia, és apte per a controlar-la; es corregeix la hiperglucèmia experimental i es normalitza la concentració de glucosa.

Dos anys més tard, Pi i Sunyer insisteix a les Jornades Mèdiques de Brusselles¹¹⁴ sobre el pas de les correlacions químiques a les nervioses; els corrents eferents actuen també per intermediació de substàncies químiques. Les influències humorals són primitives, la intervenció nerviosa ve més tard. El 1937 ho fa de nou a Lieja¹¹⁵ i el mateix any presenta un llarg resum sobre la sensibilitat tròfica a l'Onzè Congrés de l'Associació de Fisiòlegs, a París, en què estudia amb tot detall els reflexos tròfics glucemians.¹¹⁶ També al Congrés de Fisiologia de Moscou presenta un resum sobre la regulació de la glucèmia en el tronc decapitat,¹²² i en el seu curs de 1936-37 a la Universitat de Tolosa,¹²³ estudia molt extensament aquestes qüestions.

III. DIABETIS, INSULINA, GLUCÈMIA

A la darrera del segle passat ja havia hom demostrat que la característica principal de la diabetis era la incapacitat per part dels teixits d'aprofitar la glucosa. Bouchard (1882) enumerava vint-i-set teories per a aclarir-ne la patogènia; Mering i Minkowski (1889) descobriren la diabetis experimental en extirpar el pàncreas dels gossos, i Lepine i Barral (1891) demostraren que la sang diabètica destrueix més lentament la glucosa que la normal. D'altra banda, ja hem vist que l'interès de Pi i Sunyer per la diabetis començà ben aviat, i que en la seva tesi doctoral¹ es referia a les alteracions del metabolisme de la glucosa i distingia entre les formes lleus i la greu. Posteriorment, també hem vist que treballà amb Turró (1906-9) sobre la diabetis experimental³ i la glucosúria per extirpació pancreàtica.¹ Així mateix, ens hem referit als seus estudis sobre règim per als diabètics des del 1910⁸ fins al 1917.⁹

Mentrestant, Starling (1912) demostrà que el pàncreas elabora una hormona necessària en la sang circulant perquè els teixits assimilïn i metabolitzin la glucosa. I finalment, el 1921, Banting i Best, treballant al laboratori de MacLeod, a Toronto, aconseguiren d'aïllar dels illots de Langerhans del pàncreas aquesta hormona, la qual denominaren insulina, i demostrar la seva intensa acció hipoglucèmica; treballs que valgueren el Premi Nobel a MacLeod i Banting, relegant així ben injustament Best, la participació del qual al descobriment havia estat molt més important que la de MacLeod.

Precisament el 1921 Carrasco havia anat a Boston a treballar al laboratori de Cannon sobre la producció d'adrenalina per la punxura del quart ventricle i per reflex i asfíxia. Mentrestant assistí a la reunió de la Federació de Societats Biològiques Americanes que tingué lloc a New Haven el gener de 1922, i en la qual els referits investigadors canadencs aportaren llurs primers resultats amb la insulina. Retornat poc temps després Carrasco a Barcelona, intentà, amb P. González, l'obtenció de la insulina —aleshores encara secreta— acollint-se al mètode de Dalmau pels ferments cel·lulars, de deshidratació amb acetona, i eliminant la tripsina per adsorció en carbó animal.²⁷

Aquestes recerques foren abandonades en comunicar els fisiòlegs de Toronto els detalls de llur mètode i delegar el Laboratori de Fisiologia de Barcelona per a efectuar el control oficial de tots els preparats d'insulina de venda a Espanya. Ja en possessió aleshores d'insulina, i reprenent les velles recerques de Pi i Sunyer, hom treballà intensament a Fisiologia sobre els seus efectes. Carrasco³⁴ observa que l'administració d'insulina permet de

millorar el balanç proteic obtenible amb un règim determinat, fent possible un balanç positiu o, almenys, reduir-ne considerablement el desequilibri; Carrasco i Puche³⁵ estableixen la manca de diferències essencials en la formació de glucogen hepàtic entre conills sans i diabètics sota la influència de la insulina (concordant amb treballs recents de Collazo, Haendel i Rubino); i Bellido i Puche³⁶ confirmen la hiperglucèmia inicial insulínica assenyalada per Müller i col·laboradors injectant-la en una de les arrels de les venes mesareiques en el mesenter, per fer més patent la intervenció hepàtica.

El 1926, Carrasco, Cardona i Casals³⁸ investiguen els factors que influeixen sobre la cetosi i confirmen la teoria de Shaffer que tot factor que entrebanqui el metabolisme de la glucosa i, de manera concreta, el trastorn diabètic, pot influir damunt la cetosi de manera essencial. Els factors que influeixen damunt la cetosi no són pas les substàncies administrades amb els aliments, sinó les metabolitzades, i entre elles pot haver-hi grans diferències, particularment en les proteïnes i els greixos.

L'any següent, Pi i Sunyer, Puche i Raventós⁴⁰ estudien l'acció de la sintonina per via oral i subcutània en gossos normals, i observen una reacció hipoglucèmica menor a la reportada per Frank i col·laboradors; i que per via intravenosa a dosis de 5 mg per quilo produeix símptomes greus d'intoxicació que poden produir la mort en pocs minuts; però que són més lleus administrant la primera dosi en dues meitats, amb un interval de trenta minuts. Cardona, Camps i Carrasco⁴⁹ observen que en la malaltia de Basedow, amb hipertiroïdisme intens i sense diabetis, la ingestió de 50 g de glucosa en dejú origina gairebé sempre una corba normal de glucèmia, que cal no confondre amb la pròpia de la diabetis lleugera. Al mateix temps Pi i Sunyer s'ocupa en un treball de resum⁵⁸ de les que anomena *paradiabetis* (distingint-les dels estats *prediabètics* de Marañón i *diabetoides* de Novoa Santos) i que consistirien en formes de desoxidació hidrocarbonada, de les quals la diabetis estricta solament seria una espècie ben determinada. Puche i Bofill⁴⁵ veuen que la lligadura dels conductes pancreàtics del gos no modifica considerablement la glucèmia en dejú, i la corba de glucèmia provocada és sensiblement igual a la dels controls.

L'any següent, J. Pi-Sunyer i Bayo, en la seva Memòria doctoral, determina el poder reductor dels teixits per la tècnica de Thunberg de decoloració del blau de metilè al buit, apresada al seu laboratori de Lund. Conclou que qualsevol disminució de la respiració interna s'acompanya d'una minva en la capacitat de reducció tissular; així el múscul d'animals intoxicats amb CNK o diabètics decolora més lentament el blau de metilè que no els controls normals.⁵⁹ I Bellido i Riofrío observen que la insulinització crea una major sensibilitat de la glucèmia, que reacciona als excitants ineficaços en condicions normals, elevant-se la seva concentració de seguida i tempo-

ralment.⁶¹ Ambdós continuen llurs recerques, i l'any 1931 conclouen ⁷¹ que la hiperglucèmia inicial insulínica només s'observa quan la insulina administrada té un fàcil i ràpid accés al fetge; el mecanisme és humoral; aquesta acció hiperglucemiant pot separar-se de la hipoglucemiant subsegüent, i no s'ha de confondre amb la deguda a la sang desfibrinada o als líquids isotònics introduïts pel sistema portal. No es presenta en injectar la insulina a la cavitat peritoneal, malgrat que aleshores sigui ben fàcil l'accés al fetge.

El 1932, Carrasco i Bieto ⁷⁹ estudien el mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica, i veuen com la seva acció s'exerceix a nivell del fetge, és més o menys independent, i és diferent de la de l'adrenalina sobre el metabolisme dels glúcids a nivell dels teixits perifèrics. L'any següent, A. Folch i Benaiges ⁸³ observen que per acció dels extrems testiculars globals i de la foliculina baixen en els malalts les corbes de glucèmia; les d'hiperglucèmia provocada són molt diferents segons el període del cicle menstrual; i en els gossos resulta evident l'acció de l'extret testicular per via parenteral. Carrasco estudia l'acció de l'adrenalina sobre la glucèmia en tres gossos decapsulats ⁸⁷ i veu que la injecció intravenosa de dosis força diferents d'adrenalina, actives en l'elevació de la pressió arterial, no produeix el més petit augment de la glucèmia.

El 1934, Puche, al seu Laboratori de Fisiologia de València, porta a terme una llarga sèrie d'observacions sobre les corbes de glucèmia, en sang capil·lar i venosa, en individus sans, i observa que la ingestió de 50 g de glucosa produeix diferències que assoleixen llur màxim al cap de trenta minuts i coincideixen amb les glucèmies més elevades.⁹³ Aquestes diferències són degudes segurament a l'acció muscular per un mecanisme a aclarir.⁹⁴ I contra el que han observat d'altres investigadors (Wertheimer, Lawrence, Lundsgaard, etc.), les diferències apareixen en iguals nivells en els diabètics, i la insulina no les modifica de cop ni després d'un tractament perllongat.⁹⁵

Dos anys després, Pi i Sunyer, en un estudi sobre el futur dels diabètics,¹²¹ aconsella que llur tractament ha de basar-se en tres condicions fonamentals: *a*) règim estricte; *b*) estudi precís de la marxa de la malaltia; i *c*) administració d'insulina en la quantitat i en els moments necessaris.

IV. VITAMINES B I METABOLISME DELS HIDRATS DE CARBONI

A partir ja d'Eijkman (1897), però especialment de Funk (1914), Braddon i Cooper (id.), Bickel (1922-24), Collazo (1923), Randoïn (1924), etc., hom observà que els hidrats de carboni eren els principis immediats més afectats pels trastorns metabòlics característics de l'avitaminosi B. D'altra banda, Ramoino (1916), Abderhalden (1920), Hess

(1922), etc., veieren que existeix en l'avitaminosi B de l'home, coloms, rates i gossos una deficiència en la respiració dels teixits; i Eijkman i Funk, la disminució de la temperatura, Tazawa (1913) i Funk (1914) demostren la hiperglucèmia; Abderhalden (1921) i Eggleton (1925), la glucogenopènia hepàtica; Bickel (1924), que es tracta d'un estat de *fam cellular* deguda al mal aprofitament dels productes a metabolitzar; i Collazo (1923-1925), la hiperlactacidèmia.

El 1922, Bickel comunicà a la SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA els treballs seus i de deixebles japonesos —al Laboratori de Biologia Experimental de l'Institut de Patologia de Berlín— sobre alteracions del metabolisme en les avitaminosis²⁸⁻³⁰ que foren segurament l'origen llunyà dels treballs de l'escola barcelonina sobre el mateix tema. En efecte: el 1927, J. Pi-Sunyer i Bayo anà a treballar un quant temps al costat de Bickel, a Berlín, i entrà més íntimament en contacte amb les recerques que s'efectuaven aleshores al seu laboratori sobre les alteracions del metabolisme en les avitaminosis del grup B. De retorn a Barcelona, el 1929, en col·laboració amb M. Farran,⁵⁰ estudia en gossos i malalts avitaminòsics B la disminució de l'oxigen absent i del quocient d'oxidació $\frac{O \text{ abs.}}{N \text{ total}}$ per l'administració d'un preparat ric en vitamina B (i així inicia també els estudis a l'Institut de Fisiologia sobre la carbonúria disoxidativa, de què ens ocuparem més endavant).

L'any següent, 1930, C. Pi-Sunyer i Bayo, després de treballar un any a Berlín, al costat de Neuberg, passa també al laboratori de Bickel durant un altre curs, i allà s'incorpora a aquestes recerques. Ja des de feia anys, Collazo, de Montevideo, hi havia treballat, amb diversos col·laboradors, sobre les alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni en les avitaminosis B, i n'establí les principals característiques. En una nova estada a Berlín reprenia les seves investigacions i iniciava tres sèries experimentals —en col·laboració amb C. Pi-Sunyer i Bayo— per a estudiar els efectes sobre el metabolisme muscular i hepàtic, durant el treball i el descans, de l'administració de diversos preparats de llevat de cervesa, molt rics en vitamines del grup B.

En la primera sèrie en rates —la meitat sotmeses a intens treball muscular i l'altra en repòs; i, d'ambdós grups, la meitat dels animals tractats amb llevat de cervesa i l'altra sense— determinaren el glucogen, l'àcid làctic i l'àcid fosfòric preformat i de desdoblament en el múscul i el fetge, i el glutatió muscular, hepàtic i sanguini. Hom observà que el glucogen hepàtic i muscular de les rates en *training*, tractades amb llevat era gairebé el doble que en les rates en iguals condicions però sense llevat; mentrestant, l'àcid làctic s'acumulava en el fetge de les primeres i disminuïa en llus músculs. L'autolitzat de llevat augmentaria les reserves de

glucogen en l'òrgan de regulació i dipòsit —el fetge— i en el d'utilització del material energètic —el múscul—; i l'àcid làctic produït durant el treball muscular es desplaçaria ràpidament del fetge per polimeritzar-se. També l'augment de l'àcid fosfòric i del glutatió en les rates en *training* amb llevat confirmava que aquest procura les condicions més favorables al múscul per a desenrotllar de manera ininterrompuda el màxim rendiment: grans quantitats de material de reserva —glucogen, àcid fosfòric i glutatió— i petites d'àcid làctic, procedents del material que ja ha estat utilitzat.⁵⁴

En la segona sèrie,⁵⁵ duta a terme en sis gossos, quatre de sotmesos a esforços continuats, i els altres dos a esforços intensos però momentanis —i tractats tots sis amb llevat sec—, els resultats foren menys clars en els quatre primers, tret d'un marcat augment de l'extracte eteri hepàtic i sobretot muscular; en els dos segons hom observà també una gran elevació del glucogen hepàtic, especialment al cap de tres hores. I en la tercera sèrie,⁵⁶ efectuada en rates administrant també llevat sec, en comptes de l'autolitzat es confirmaren els resultats anteriors, però amb més petites diferències; demostrant-se així la menor activitat del llevat sec del comerç respecte a l'autolitzat preparat amb gran cura pels autors.

Posteriorment, Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo⁵⁷ efectuaren una altra sèrie d'experiments en coloms, dividits en sis lots; un de normal, alimentat amb arròs total, i cinc d'avitaminòsics B; el primer sense tractament, i els altres quatre tractats, respectivament, amb autolitzat de llevat, dues unitats d'insulina, un preparat obtingut del llevat autolitzat per precipitació amb deu volums d'acetona en medi clorhídric, i un altre d'obtingut per precipitació del mateix autolitzat amb tres volums d'alcohol concentrat. A més, tres coloms avitaminòsics B foren tractats amb insulina per boca. Es determinaren la glucèmia, la lactacidèmia i la glutatióèmia, i el glutatió, àcid làctic i àcid fosfòric hepàtics i musculars. Es confirmaren les alteracions del metabolisme hidrocarbonat en l'avitaminosi B —hiperglucèmia, hipoglucogènia, hiperlactacidèmia, retenció d'àcid làctic i d'àcid fosfòric en el medi intern i disminució del glutatió de la sang i els òrgans. La vitamina B (autolitzat de cervesa) regularitza el metabolisme patològic de l'avitaminosi i guareix la malaltia experimental. Algunes fraccions, especialment l'obtinguda per precipitació amb acetona, són més actives. La insulina desenrotlla en l'avitaminosi B la seva acció glucogènica i els efectes sobre el metabolisme hidrocarbonat, però en menor grau que la vitamina B del llevat i sense guarir la malaltia; aquesta acció de la insulina es manifesta també per via oral. La manca de vitamina B origina una malaltia de la nutrició caracteritzada per l'assimilació defectuosa dels hidrats de carboni i independent d'una disfunció pancreàtica inicial, que només es guareix amb preparats rics en vitamina B.

Ja més avançats els estudis químics sobre el complex vitamínic B, i establerta en una certa manera la diferència entre la vitamina B₁ i la B₂, aquesta fou separada d'aquella per diversos mètodes (precipitació amb alcohol, Chick i Roscoe; adsorció en glaç silici, Levene; irradiació amb llum ultraviolada, Hogan i Hunter; alcalinització en calent, Randoïn i Lecocq; escalfament amb solució diluïda àcida, Williams; precipitació amb acetat de plom, Rosedale).⁸²

Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo efectuaren, el 1931, noves sèries experimentals en coloms;⁶⁴ com a fonts de vitamina B usaren: llevat autolitzat fresc i escalfat a 100° durant dues hores i mitja, suc de taronja fresc i escalfat en igual forma, i un extracte àcid de plantes verdes, molt ric en vitamina B, en estat natural i escalfat igualment. Comprovaren els resultats obtinguts anteriorment, en els preparats frescos i els escalfats, i, en canvi, l'absència d'alguna altra substància susceptible d'acció sobre els carbohidrats (biocatalitzador Z d'Euler, factor «bios» de Williams o cofermment). Posteriorment semblà agrupar-se millor l'acció del complex vitamínic B sobre el metabolisme dels glúcids amb la vitamina B₁ termolàbil, que no pas amb la B₂ termostable.¹¹⁰

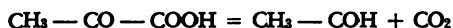
Collazo continuà a la Granja Experimental de Burjassot (València) investigant l'acció del suc de taronja sobre la glucogènesi en el conill,⁶⁵ i observà amb la seva administració un augment notable del glucogen hepàtic i muscular. En una segona sèrie⁶⁶ observà un augment semblant amb suc de taronja escalfat en medi neutre, però no en alcalí.

Simultàniament, J. Pi-Sunyer i Bayo —ara Professor Hoste de Fisiologia a Santiago de Xile— separa la vitamina B₂ del complex, per escalfament a l'autoclau durant 6 hores a pH 8, i comprova en cobais els resultats obtinguts uns quants anys abans en l'home i en els gossos: disminució de l'oxigen absent urinari i del quocient $\frac{O_{abs.}}{N_{total}}$ tant en règim avitaminòsic com en alimentació normal.⁶⁷

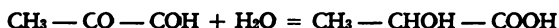
El 1936, Collazo, C. Pi-Sunyer i Bayo i Morros,¹¹⁷ en nous experiments en coloms i rates intentant de diferenciar l'acció sobre el metabolisme intermediari dels glúcids de les vitamines B₁ i B₂, sotmeten els animals a dietes lliures —tot al possible— d'una o d'altra. Veieren que l'avitaminosi B₁ produeix clara hiperglucèmia i hiperlactacidèmia, no existents, o en molt més petita escala, en l'avitaminosi B₂; i que les corbes d'hiperglucèmia provocada en la primera són de tipus francament diabètoide, cosa que no ocorre en la segona. Demostraren, a més, que els fenòmens resultants de la inanició són diferents dels de l'avitaminosi B, i que de cap manera els símptomes atribuïts a aquesta no poden explicar-se per deficient absorció alimentària.

V. METILGLIOXAL I ÀCID PIRÚVIC

L'any 1911, Neuberg havia descobert, amb Neubauer, l'existència de la carboxilasa, ferment que ataca els cetoàcids, deslliurant CO_2 i que explicava molt bé la formació d'aquest com un dels productes terminals de la fermentació alcohòlica, i feia pensar en la possibilitat que un cetoàcid —el pirúvic— en constituís un producte intermediari

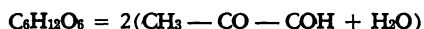


Fernbach i Schoen, Grab, Kayser, etc., observaren com l'àcid pirúvic s'acumulava en el medi fermentatiu en neutralitzar amb sulfat càlcic la intensa acidesa; i Neuberg i Hildesheimer veieren que la seva capacitat de fermentació era tan gran com la de la glucosa. Poc temps després, Neuberg i Dakin, independentment l'un de l'altre, descobriren un altre ferment —la cetoaldehymutasa o glioxalasa— que origina la dismutació interna de la molècula dels cetoaldehyds, o sigui que en reaccionar amb una molècula d'aigua, llur grup cetònic es redueix a alcohol, i l'aldehydic s'oxida a àcid. Així, partint de l'aldehyd pirúvic (o metilglioxal) s'obté l'àcid làctic



i d'una manera anàloga, partint del fenilglioxal, l'àcid amigdàlic; en ambdós casos la dismutació és dirigida estereoquímicament, i origina un procés asimètric unilateral. Així, fou observat per Neuberg que amb el llevat s'obtenia del metilglioxal un àcid làctic òpticament inactiu, mentre que el teixit muscular donava una barreja del racèmic i del levògir. Amb el fenilglioxal s'obté sempre l'àcid amigdàlic levògir; fou aïllat el 1929 per C. Pi-Sunyer i Bayo, amb rendiment del 96 % treballant amb fulles de tell,⁵³ a l'Institut de Bioquímica de Berlín-Dahlem.

Basant-se en tots aquests fets, Neuberg sostingué desde feia temps la formació intermediària del metilglioxal o del seu hidrat en la fermentació, per trencament de la molècula d'hexosa



i la seva posterior oxidació a àcid pirúvic, que, descarboxilant-se, donaria lloc a CO_2 i acetaldehyd, l'última oxidació del qual produiria l'etanol. A més, aquesta formació intermediària del metilglioxal explicaria fàcilment l'acu-

mulació d'àcid làctic en el metabolisme muscular per la desviació lateral que ja hem assenyalat.

Aquesta situació central del metilglixal en el metabolisme dels hidrats de carboni, sostinguda teòricament per Neuberg, no havia pogut ésser demostrada experimentalment, per la rapidesa amb què era dismutat per la cetoaldehydmutasa. Finalment, el 1928, ensems amb Kobel, assolí d'aïllar-lo amb un rendiment del 100 %, alterant la correlació entre les quantitats d'apozimasa i cozimasa d'un complex zimàsic, per simple dilució en aigua. Amb aquest mètode, Neuberg i Kobel aïllaren el metilglixal en la fermentació de la glucosa pel llevat de cervesa i els bacils làctics; Neuberg i Scheurer, pel *bacterium lactis aerogenes*; Toennissen i Fischer (1928) i Ariyama (1928), per pasta de múscul o de pàncreas; Widmann (1929), amb els glòbuls roigs; Vogt (1929), amb els productes d'autòlisi del ronyó o fetge de porc o de conill; i Kuroya, Kobel i Laser (1930) amb cèl·lules embrionàries o neoplàsiques *in vitro*. També el 1929, C. Pi-Sunyer i Bayo pogué aïllar-lo amb el suc resultant de la maceració del llevat i, per tant, lliure de cèl·lules.⁵²

Posteriorment, Vogt-Möller (1931) li atribuïa l'origen de l'avitaminosi B, que seria una intoxicació pel metilglixal, deguda a un dèficit de mutases capaces de transformar-lo en àcid làctic.

Molt interessat A. Pi i Sunyer en totes aquestes troballes, estudià, amb M. Farran^{72 i 96} i amb A. Folch,⁸⁵ l'orina d'individus normals i diabètics, i aconseguí d'aïllar-hi l'osazona pura del metilglixal, però sense poder-ne treure cap conseqüència clínica.¹⁰¹ Aquests resultats foren confirmats per Geiger (1932) i Geiger i Rosenberg (1933), que aïllaren metilglixal de l'orina, sang i líquid cefalo-raquidi d'infants malalts d'intoxicació nutritiva, i en l'avitaminosi B experimental de gossos i rates; i per Popoviciu i Munteanu (1934), que en constataren l'aparició en els trastorns nutritius dels lactants en relació amb l'avitaminosi B, i com l'administració de vitamina B millorava aquestes desviacions metabòliques. Tots aquests treballs foren facilitats per la introducció de mètodes colorimètrics per a la determinació del metilglixal, que eliminaven la necessitat de la seva precipitació amb la dinitrofenilhidrazina i d'efectuar l'anàlisi elemental de l'osazona obtinguda, en un llarg procés, que fou el que seguiren Pi i Sunyer i M. Farran.

Poc temps després, C. Pi-Sunyer i Bayo⁹⁰ i M. Farran,⁹¹ volent comprovar aquests fets, intentaren d'obtenir metilglixal pur per a les recerques. Els mètodes anteriors de Neuberg i Hoffman, i de Fischer i Feldman, donaven rendiments molt petits per a poder-los aplicar a l'administració a animals de laboratori; però Henze i Müller en proposaren un de nou, amb què obtenien elevades concentracions de metilglixal (65-95 %) oxidant l'acetona amb òxid de seleni. Disposant ja del producte pur en una

certa quantitat, n'investigaren la toxicitat en el conill per via intravenosa, i es confirmaren els resultats de Stöhr i de Sjollem i Sekles: bastaven 0,3 g de metilglixal per quilo de pes de l'animal per a matar-lo ràpidament, entre grans convulsions; en canvi, foren ben tolerades dosis de 0,2 g, després de curtes crisis, contra l'opinió de Müller.

Fou precisament en aquesta toxicitat del metilglixal, ajuntada a la seva dificultat per a fermentar directament, que es basaren diversos investigadors per a negar-ne la formació intermediària normal i sostenir que, en modificar Neuberg artificialment la composició quantitativa del complex zimàsic, n'alterava la natura. D'altra banda, Lohmann provà que per a transformar el metilglixal en àcid làctic, sota la influència de la glixalasa, calia la presència del glutatió; i que si a l'extracte muscular desproveït de glutatió per diàlisi s'hi ajunta cozimasa (llevat bullit), el sistema forma àcid làctic partint del glucogen, però no del metilglixal; i a la inversa: afegint solament glutatió, únicament el metilglixal es transforma en àcid làctic, però no el glucogen.

Meyerhof, basant-se en tots aquests fets i en l'esquema d'Emden, sostingué que en el metabolisme muscular l'àcid hexosa-difosfòric es desdobla primer en dos àcids triosafosfòrics (gliceraldehidfosfòric i dioxiacetofosfòric); i que per dismutació d'ambdós es formaria, com a producte de reducció, l'àcid glicerofosfòric, i com a producte d'oxidació, l'àcid fosfoglicèric. Aquest es desdoblaria en àcid pirúvic i àcid fosfòric; i finalment, l'àcid pirúvic dismutaria altra vegada amb una molècula d'àcid α -glicerofosfòric i es reduiria aquell a àcid làctic i es reoxidaria aquest a àcid triosafosfòric, fins a entrar de nou en el cicle de la reacció. Per a consultar la nombrosa bibliografia dels treballs de Meyerhof i deixebles i trobar-hi esquemes extensos i detallats del sistema de reaccions que hem resumit breument, vegeu la seva conferència¹⁰⁴ al curset sobre *Bioquímica i Fisiologia de la Fermentació i la Contracció Muscular*, fet a l'Institut de Fisiologia (1934); així com la de C. Pi-Sunyer i Bayo.¹⁰³ Participaren també en aquest curset un altre Premi Nobel, a més de Meyerhof, el Prof. Hill, i un jove de l'Escola de Fisiologia de Madrid —Severo Ochoa—,¹⁰⁶ a qui havien de concedir-lo el 1959, al costat dels Prof. A. Pi Sunyer¹⁰⁸ i Bellido¹⁰⁷.

Jost (1934) mostrà que el teixit renal formava l'àcid làctic pel mateix mecanisme; Euler (1936), el cerebral, i Ochoa (1937), el cardíac.

En el cas de la fermentació alcohòlica, basant-se en l'estudi de les inhibicions selectives en el metabolisme intermediari dels glúcids originades pel fluorur sòdic (Lohmann) i l'àcid monoioideacètic (Lundsgaard), Meyerhof sostingué que la glucosa forma també inicialment quantitats equimoleculares dels àcids glicerofosfòrics; que el fosfoglicèric es desdobla per la via de l'àcid pirúvic en acetaldehid i CO₂; i que l'acetaldehid es redueix

posteriormente a alcohol, mentre que l'àcid triosafosfòric s'oxida a àcid fosfoglicèric, que torna a entrar en el cicle.

Així, amb paraules de Meyerhof (1934): «El lloc central que Neuberger atribuïa al metilglixal (aldehid pirúvic), cal en realitat atorgar-lo als àcids pirúvic, triosafosfòric i fosfoglicèric». El metilglixal no es forma fermentativament, sinó que prové d'un desdoblament de natura purament química de l'àcid triosafosfòric, summament làbil, i, per tant, la seva formació s'observa també en extractes prèviament sotmesos a l'ebullició. El metilglixal no és, doncs, un producte de trànsit en la degradació dels hidrats de carboni. Només es forma quan no té lloc la dismutació normal de l'àcid triosafosfòric per manca de coferment o per alteració del sistema enzimàtic; s'acumula l'àcid i es descompon lentament pel mecanisme químic de què hem fet menció.

Davant aquestes asseveracions tan rigoroses i les que, per altra banda, mantenia Neuberger en sentit contrari, Pi i Sunyer afirmava en l'esmentat curset: «La metilglixalúria i la metilglixalèmia es presenten sobretot en diferents manifestacions glucidistròfiques. És possible que l'acumulació de metilglixal es trobi en relació amb l'estat de les redoxidacions, amb la presència i l'activitat del glutatió i altres agents que intervenen en aquelles redoxidacions. Ja hem vist com Lohmann ha demostrat que la transformació i la dismutació del metilglixal en àcid làctic no es fa sense que hi hagi glutatió en el sistema. Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo han demostrat que en l'avitaminosi B es produeix una disminució del glutatió en l'organisme, particularment en el fetge i múscul.» I acabava recordant les paraules d'Oppenheimer: «Coneixem algunes grans etapes dels processos bioquímics. Discussions sobre si és precisament aquesta substància o aquella altra el producte intermediari, no han d'ésser preses al peu de la lletra.»

Posteriorment, Pi i Sunyer i M. Ferran investigaren si també trobaven àcid pirúvic en algunes orines,¹⁰⁸ i seguiren llurs recerques el 1936,^{109 111} tenint en compte que Peters i col·laboradors l'havien aïllat en el cervell de coloms normals i en especial en els avitaminosos B; Elliot, en les cèl·lules carcinomatoses, i Johnson, en la sang dels coloms avitaminosos B. Efectivament, Pi i Sunyer i Farran l'aïllaren en l'orina de diabètics compensats, lliure de glucosa i cossos cetònics, en forma de la seva dinitrofenhidrazona. En comunicacions posteriors^{112 113} a les Societats de Biologia de Barcelona i de París, respectivament, es referien a l'origen i la significació dels cossos amb C-3 a l'orina, establint un paral·lisme entre aquests —àcid làctic, àcid pirúvic, metilglixal, i el producte de la descarboxilació del pirúvic, l'acetaldèhid— amb els cossos amb C-4: àcid β -oxibutíric, àcid diacètic i el seu producte de descarboxilació, l'acetona. L'acumulació d'aquells cossos amb C-3 seria conseqüència de les dificultats en el metabolisme intermediari de la glucosa, com els amb C-4 ho són del metabolisme dels lípids; i l'estat

actual dels coneixements sobre la presència d'aquells correspondria al de feia cinquanta anys sobre la d'aquests.

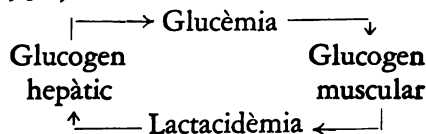
I encara, el 1939, escriu Pi i Sunyer:¹²⁷ «Així s'explica que en els sistemes on predominen les reduccions es formés preferentment metilglioxil, i allà on el potencial d'oxidoreducció s'inclini en el sentit de les oxidacions, s'acostumi a acumular àcid pirúvic». I cita les investigacions de Neuberg i Kobel (1930), Case i Cook (1931) demostrant la coexistència d'ambdós productes, així com les de Case i Simon (1932), Barrenscheen i Benechowski (1933), Embden i Metz (1933), Aubel i Simon (1935) i Geiger (1935) en el mateix sentit.

VI. CONVERSIÓ DE L'ÀCID LÀCTIC A GLUCOGEN I A AMINOÀCIDS. LACTACIDÈMIA

La conversió de l'àcid làctic en glucosa i glucogen a l'organisme fou observada ja el 1889 per Weiske i Flechsig: administraren a una ovella 60 g d'àcid làctic, en forma de lactat càlcic, i veieren que causava igual efecte sobre el metabolisme que una quantitat equivalent de glucosa. Arai (1894) sostingué que el lactat sòdic és reabsorbit gairebé totalment per l'organisme, que el transforma en glucogen; però si hom intoxica l'animal amb CO, s'elimina totalment per l'orina. Més tard, Embden (1904), Mandel i Lusk (1906), Parnas i Baer (1912), etc., assoliren resultats semblants perfonent el fetge amb líquid de Ringer amb lactat, en el gos diabètic o amb floridzina, etc.; i a partir del 1925, amb les tècniques acurades de Warburg mesurant el metabolisme amb manòmetres de Barcroft, Meyerhof, Lohmann, Meier i Takante, entre d'altres, comprovaren la capacitat del teixit hepàtic de sintetitzar *in vivo* glucogen a partir de l'àcid làctic (*d*) i del racèmic, i en molt més petita proporció del levo.

Però, en cavi, d'altres investigadors negaren una tal síntesi: Barrenscheen (1914), Abramson i Eggleton (1927), Jansen i Jost (1925), Carruthers (1930), tant respecte al múscul com al fetge.

En vista d'aquests resultats contradictoris i considerant el paper central de l'àcid en el metabolisme hidrocarbonat, d'acord amb el conegut esquema de Cori (1931):



ens semblà interessant d'efectuar recerques complementàries emprant quantitats força grans de teixits i usant el model de tub ideat per A. Pi i Sunyer i C. Pi-Sunyer i Bayo,⁶² descrit a la part metòdica.

Sis d'aquests tubs eren disposats per C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch ⁶⁸ en bateria dins un termostat a 37-39°, i per la part inferior es recollia el líquid que sobreixia del tubet de descàrrega, en erlenmeyers. Foren usats dos tipus de Ringer isotònics, de pH 7,1-7,3; l'un contenia lactat sòdic, i l'altre no, de control. Les quantitats de fetge de rata desfet eren en cada tub d'uns 1.500 mg, les perfusions duraven cinc hores, i es recollien de cada un d'ells uns 250 cc de líquid. En una sèrie de divuit experiències en atmosfera d'oxigen s'obtingueren augments mitjans de 2,66 a 3,10 % en sucres reductors totals (augment absolut d'un 15 %), i en les dues en què fou determinat, una reducció paral·lela del contingut en lactat del Ringer de perfusió. Posteriorment se n'efectuaren dues sèries més: ⁶⁹ una de cinc experiències en atmosfera de nitrogen, i una altra de vuit en atmosfera de CO₂; les primeres mostraren un augment mitjà d'1,8 a 3,1 % en sucres reductors totals i reducció paral·lela de l'àcid làctic de 0,160 a 0,076 %. Les segones donaren resultats discrepants, especialment quan l'acidesa del Ringer augmentava fins a pH 5,1 per l'acció perllongada del CO₂; però també mostraren un clar augment dels sucres reductors totals en controlar degudament l'augment d'acidesa.⁸¹ Aquesta formació de sucres reductors a partir de l'àcid làctic en atmosfera de nitrogen podria indicar que la reacció es realitza també en presència d'acceptors d'hidrogen, diferents de l'oxigen. Ja Embden, el 1925, demostrà la desaparició anaeròbia de l'àcid làctic, que confirmaren Hahn, Fischbach, Haarmann (1929) en observar la transformació de l'àcid làctic en àcid pirúvic *in vitro* en el buit i en presència de blau de metilè com a acceptor.

Considerant les observacions de Knoop, Abderhalden, McGinty, etc., de formació d'àcids amínics a partir d' α -cetoàcids o α -alcoholàcids en l'alimentació de rates; l'acció catalítica *in vitro* del negre de palladi sobre solucions de cetoàcids i l'amoniac, i la irrigació del fetge de gos amb líquids contenint α -cetoàcids o α -alcoholàcids (Embden; Dakin i Dudley) que dona lloc a la formació de diferents aminoàcids, Raventós i M. Farran ⁷⁰ estudiaren les possibilitats de formació d'aminoàcids en el gos viu, per injecció de lactat amònic i determinaren el nitrogen amoniacal, úric i amínic sanguinis abans de la injecció i després cada mitja hora, durant dues. S'observà augment passatger del nitrogen amoniacal i augments de la urea i nitrogen amínic durant la primera hora, però després aquest queia per sota del valor inicial. Injectant lactat sòdic en lloc de l'amònic, observaren que inicialment augmenta el nitrogen amínic sanguini mentre disminueix l'amoniacal —com si existís formació d'aminoàcids—, i que en una segona fase augmenta aquest i disminueix aquell, probablement per intensificació de la funció desaminadora.

Posat en marxa un mètode de determinació de la lactacidèmia més exacte per C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch ⁸⁰ per als treballs anteriors i els

d'avitaminosi B, s'intensificaren a l'Institut de Fisiologia els estudis de les corbes de lactacidèmia, i el mateix feren Collazo i col·laboradors. Aquests investigaren l'acció sobre la lactacidèmia de l'adrenalina, i observaren que augmentava tan constantment com la glucèmia, i es produïa lactacidúria.^{75 i 76} També veieren que l'administració de 50 g de glucosa en dejú i repòs a individus normals provoca una hiperlactacidèmia moderada, que acompanya la hiperglucèmia, i que recuperen els valors inicials al cap de dues hores;⁷⁷ i que dosis moderades dels principis actius de la hipòfisi provoquen descens de la lactacidèmia fins del 50 %, mentre que amb dosis gairebé mortals augmenta, segurament per efectes secundaris.⁷⁸

El 1933 J. Folch i Carrasco⁸⁹ demostren, en canvi, que la corba de lactacidèmia en subjectes sans no és paral·lela a la de la glucèmia i no confirmen la contraposició descrita entre subjectes sans i diabètics. A més, remarquen l'extraordinària labilitat de la lactacidèmia en dejú i repòs, que dificulta molt de treure conseqüències dels resultats, si hom no disposa de casuística molt nombrosa i dobles determinacions ben coincidents; conclusions confirmades posteriorment per J. Folch en 1934⁹⁷ i 1935.⁹⁸ C. Pi-Sunyer i Bayo i M. Farran^{90 i 91} observaren que la injecció de metilglioxal per via intravenosa ocasiona en els gossos, al cap de cinc minuts, la quintuplicació de la xifra de lactacidèmia, i es recuperen els valors normals entre mitja hora i una hora. En un cas en què el metilglioxal fou injectat per la jugular en comptes de la femoral, la lactacidèmia s'elevà a deu vegades la normal, fet que potser podríem relacionar amb la major proximitat als centres cerebrals.

VII. CARBONÚRIES, GLUCIDISTRÒFIES I GLUCOPATIES

La urea és el producte residual del metabolisme que conté menys carboni en relació amb el nitrogen, i representa el producte d'oxidació total del nitrogen a l'organisme. Com que la seva relació de carboni i nitrogen és 0,43, en el cas ideal d'oxidació perfecta, en què tot el nitrogen s'elimina per l'orina en forma d'urea i tot el carboni —a part el que entra en la urea— en forma de CO₂ per la respiració, el quocient C/N urinari seria 0,43. Ja Voit, el 1865, observà que aquesta xifra no s'aconseguia mai i que podien considerar-se valors normals 0,65-0,95 amb una alimentació mixta i treball mitjà (és clar que, perquè aquest quocient tingui valor, cal considerar també les xifres absolutes del C i del N, i el règim alimentari).

Tota concentració anormal de carboni a l'orina indica alteracions metabòliques, i fou Bouchard (1882) qui primer parlà de carbonúria i descobrí la significació dels valors elevats de C/N i la seva relació amb el volum de la molècula urinària, determinat per crioscòpia (1889). Demostrà que el

pes molecular normal de la molècula mitjana urinària oscilla entre 62 i 82, i que en algunes malalties, sobretot en les febrils i caquetitzants, pot arribar a 165.

Rubner (1881) proposà la determinació de la calor de combustió de l'extracte urinari, ja que com menys catabolitzada sigui una molècula —menys oxidada—, major serà la seva calor de combustió, i comparà els valors del quocient calòric $\frac{\text{Calor de combustió de l'extracte urinari}}{\text{Nitrogen}}$ als del quocient C/N. Posteriorment, Müller (1926) exposa la noció de l'oxigen absent urinari i el determina; com menys oxidats els components de l'orina, majors seran les molècules i llur calor de combustió. I sostingué que les dades que proporciona el seu quocient $\frac{N}{O \text{ abs.}}$ són més exactes que les del C/N. En efecte: aquest indica tan sols la conducta metabòlica del carboni, mentre que aquell mostra també la d'altres elements a cremar: H, N, S, etc.

Bickel, finalment (1924-26). invertí aquest factor a $\frac{O \text{ abs.}}{N}$ per compara-lo directament amb C/N, i Osuka proposà un micromètode per a la seva determinació. L'oxigen absent urinari normal varia entre 5 i 15 g, i en algunes malalties augmenta molt.

Bickel i Kauffmann-Cosla (1926) proposaren d'anomenar *carbonúria disoxidativa* una entitat nosològica consistent en l'augment anormal del carboni urinari, que no és una malaltia, sinó una situació genèrica del metabolisme, heterogènia per l'origen i la natura, i en distingiren tres formes: l'albuminògena, la lipògena i la glucogènica.

J. Pi-Sunyer i Bayo, en els treballs esmentats sobre l'acció de la vitamina B ^{50 i 67} determinà l'oxigen absent urinari en individus sans i diabètics, i en animals. Entre 1933 i 1936, A. Pi i Sunyer portà a terme diverses investigacions amb A. Folch ^{85 i 118} i determinà l'oxigen absent i la calor de combustió de l'extracte urinari en condicions normals i patològiques, així com el nitrogen total per microkjeldahl i el carboni pel micromètode d'Oriol Anguera.¹¹⁹ No pogueren establir cap paral·lelisme constant entre llurs valors elevats i la presència de metilgloxal o d'àcid pirúvic a l'orina, malgrat que aquesta presència indicaria una combustió insuficient de principis ternaris.

En un treball de resum, Pi i Sunyer estudia, el 1928, molt detingudament diversos aspectes d'aquestes distròfies —i en especial de les glucidistròfies. Revisa detalladament la carbonúria disoxidativa, avitaminosi B, diabetis, acció de la insulina, estats paradiabètics, etc. (*Les distròfies per retard*).^{46 i 47}

Posteriorment, el 1933, definí les *glucidistròfies* ⁹⁸ com a «pertorbacions en el recanvi dels hidrats de carboni», i el mateix any, amb Collazo,

definí i sistematitzà les *glucopaties*^{99 i 100} com «tota pertorbació del règim fisiològic dels hidrats de carboni a l'organisme». Insistia que el símptoma glucosúria és enganyador, però que tampoc no cal considerar sense crítica les pertorbacions de la glucèmia. Els motius d'hiper- i hipoglucèmia poden ésser molts; i algunes glucosúries i sobretot certes hiperglucèmies i corbes anormals de glucèmia provocada no sempre van acompanyades de diabetis positiva. En totes les glucidistròfies el quocient $\frac{C}{N}$ i el d'oxidació $\frac{O \text{ abs.}}{N}$ són superiors al normal; però en les no-diabètiques aquesta elevació no s'acompanya d'hiperglucèmia o, si de cas, és petita; la pertorbació metabòlica que signifiquen és major que en la diabetis i repercuteix sobre d'altres modalitats del recanvi lipídic i nitrogenat: forta hiperlipèmia i greu desnutrició nitrogenada.

Pi i Sunyer continua dividint les glucidistròfies en limitades i genèriques, segons que afectin una o poques substàncies i operacions químiques; o múltiples substàncies i diferents actes metabòlics. Les alteracions poden ésser àmplies i afectar tot el recanvi hidrocarbonat —com en l'avitaminosi— o afectar tan sols un o diversos moments de la desmòlisi, com en la diabetis. I s'estén després a estudiar amb detall les glucidistròfies infantils, els trastorns de la lactacidèmia en els adults, la miastènia menor i la malaltia glucogènica.

Finalment, estudia les interrelacions de les glucidistròfies amb les glucopaties, o sigui de l'aspecte nutritiu amb el funcional i viceversa. Recorda que amb Collazo dividien les glucopaties en dos tipus: les caracteritzades per disglucèmia positiva i les que es distingeixen per disglucèmia negativa. Entre les primeres les disglucèmies funcionals d'origen nerviós, endocrí, les constitucionals, les complexes, o d'origen indeterminat; i les glucidistròfies amb hiperglucèmia: diabetis vera, paradiabetis, avitaminosi B, etc. I entre les segones, els estats d'hipoglucèmia, que començaren d'interessar a fisiòlegs i clínics després del descobriment de la insulina i dels accidents ocasionats pel seu ús imprudent; i que també poden dividir-se en funcionals; d'origen nerviós i endocrí, i les d'origen indeterminat; i metabòliques: la malaltia de Josephs, la malaltia glucogènica, la hipoglucèmia per esgotament, etc.

Insistent, el 1938, Pi i Sunyer les distingia, encara, en fisiològiques (alimentació excessiva en carbohidrats i greixos, treball muscular intens, insuficiència d'oxigen, etc.); i essencials, depenent de vicis metabòlics primaris o secundaris (caquèxies, febre, avitaminosi B, pelagra, diabetis, alteracions nervioses, etc.). I estudiava detingudament alguns dels cossos ternaris que poden produir-les, per llur augmentada eliminació urinària: àcid làctic, aldehyd acètic, metilglioxal, àcid pirúvic i àcid oxàlic (d'origen hidrocarbonat), alcaptona (d'origen proteínic) i àcid β -oxibutíric, àcid acetilacè-

tic, i acetona (d'origen lípid). Després els compostos nitrogenats, que augmenten la carbonúria, però menys el quocient C/N per llur nitrogen —aminoàcids i pèptids, en especial cistina—, creatina, amines biògenes, àcid úric, bases púriques, alantoïna, urea, etc.

I s'interessava especialment en les carbonúries d'origen hidrocarbonat; les glucidistròfies, corresponents a les carbonúries glucogèniques de Bickel, i caracteritzades per l'acumulació urinària de productes del metabolisme intermediari dels sucres, sobretot àcid làctic, àcid pirúvic, metilglioxal, aldehid acètic, àcid oxàlic, part del carboni indosat, etc.

VIII. MÈTODES BIOQUÍMICS DE TREBALL I VALORACIÓ

A) *Determinació del glucogen.* — Interessat el 1928 pels seus estudis en la determinació del glucogen hepàtic, A. Pi i Sunyer publicà una modificació del clàssic mètode de Pflüger,¹⁴ consistent a fer bullir el fetge esmicolat en solució acètica i precipitar-lo després amb alcohol de 96°. Posteriorment, amb Carrasco, simplificaren notablement la tècnica,²² escurçant la durada de la determinació i permetent d'interrompre-la en un moment donat. Finalment, el 1929, J. Pi-Sunyer i Bayo en féu una modificació micromètrica⁴⁸ treballant en quantitats de teixits de 0,5-1,0 g, tot conservant l'extracció amb solució acètica i valorant els sucres reductors produïts en la hidròlisi pel mètode de Hagedorn-Jensen.

B) *Determinació de la glucèmia.* — També, el 1918, Carrasco proposà un mètode per a la determinació de la glucèmia¹⁵ consistent en la reducció del licor de Fehling, transformació de l'òxid cuprós format en clorur cuprós, i determinació amb solució de tiosulfat sòdic de la quantitat gastada d'una altra de iode. Poc temps després, Gómez Bosch¹⁶ el completa amb l'ús d'un indicador per tal d'evitar un excés de ClH que podria interferir els resultats. El 1932, Carrasco, obsessionat sempre per la màxima cura en la determinació de la glucèmia, proposa algunes modificacions a la tècnica de Hagedorn-Jensen, que aleshores emprava, completant-la amb la desproteïnitització amb zinc, segons Somogyi, i refredant els tubs després de la reducció per tal d'evitar pèrdues de iode.⁷³ Per a poder determinar concentracions de glucosa superiors als límits del mètode original recomana després una solució concentrada al doble de ferrocianur potàssic i igual de carbonat sòdic anhidre.⁷⁴ Finalment, el 1935, A. Folch i Benaiges¹²⁵ estudiaren detingudament les tècniques de determinació colorimètrica de la glucèmia en comparació amb els mètodes químics.

C) *Mètode per a evitar la glucòlisi "in vitro".* — El 1926, Puche i Raventós³⁹ estudien les tècniques per a evitar la glucòlisi *in vitro*, i observen que el fluorur sòdic i l'oxalat no eviten totalment la inicial, però sí que

aturen la tardana a 28°, més enllà de vint-i-quatre hores. Set anys més tard, Carrasco i Bieta⁸⁶ observen que l'oxalat i el fluorur sòdic donen valors quelcom més baixos de glucèmia; però les diferències són, en general, molt petites, i els valors amb oxalat, resulten lleugerament inferiors que amb fluorur.

D) *Mètode per a estudiar "in vitro" el metabolisme dels teixits.* — El 1930, Pi i Sunyer i C. Pi-Sunyer i Bayo⁶² presenten un model de tub de vidre per a la perfusió amb líquid de Ringer de trossos de teixits; la seva disposició en grups de sis dins un termostat a 37-39°, i la circulació simultània d'un corrent sostingut d'oxigen, nitrogen o anhídrid carbònic.

E) *Model de pipeta de combustió per a verificar els aparells de metabolisme.* — J. Pi-Sunyer i Bayo, el 1931, descriu un nou model de pipeta⁶³ per a mesurar la quantitat d'alcohol cremat en el control dels aparells de metabolisme, que funciona com un flascó de Mariotte i assegura una pressió constant.

F) *Determinació de la lactacidèmia.* — El 1912, C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch descriuen un mètode⁸⁰ modificat del de Friedemann, insistint sobre el temps d'oxidació, refrigeració, barreja oxidativa, determinació en blanc, manera de precipitar les proteïnes, etc. La zona òptima de concentració per al mètode és de 15-20 mg, i s'obtenen dobles amb un error màxim del 2,50 % absolut. El 1934, J. Folch⁹⁷ utilitza, per a millorar el mètode, un aparell construït totalment en vidre; suprimeix, per innecessària, la precipitació de les substàncies reductores de la sang amb lletada de calç i sulfat de coure, i insisteix sobre el valor que tenen les determinacions en blanc.

G. *Mètodes de valoració de l'oxigen absent urinari.* — El 1933, A. Folch¹²⁰ compara els resultats obtinguts amb els mètodes I i II de Müller i el de Kanitz, i conclou que el I de Müller no ataca prou les substàncies de l'orina, i que el II dona xifres massa altes, per una possible descomposició del iodat. El de Kanitz és més ràpid i dona bons dobles, però cal controlar bé l'ebullició per a evitar valors massa elevats.

H) *Determinació de la glutatièmia.* — M. Amat recomana, el 1933, el mètode de Gable, lleugerament modificat,⁸⁸ i sosté la inconveniència de considerar indistintament les formes oxidada i reduïda del glutatió en les valoracions. L'any següent insisteix en les excel·lències del mètode i recomana de referir-se sempre a la forma reduïda del glutatió, de menor pes molecular.⁹² El 1938, C. Pi-Sunyer i Bayo i Prados Such¹²⁶ comproven que amb aquest mètode els resultats en sang conservada amb fluorur són inferiors als de la tractada amb oxalat; i amb citrat són molt variables. Les dobles determinacions en el mateix filtrat de desproteïnitzaçió per Folin-Wu són excel·lents en sang fluorurada, així com la coincidència de dues determinacions senzilles en filtrats de desproteïnitzaçió de dues mostres sepa-

rades de la mateixa presa de sang. Recomanen l'addició de fluorur sempre que hom vulgui determinar la glutatièmia, la lactacidèmia i la glucèmia en la mateixa presa de sang.

IX. TREBALLS DE RECOPILOCACIÓ I DE SÍNTESI

Tots els treballs resumits en les pàgines precedents s'anaren interrompent a l'Institut de Fisiologia de Barcelona a la segona meitat del 1936 i foren abandonats definitivament a la darrereria del 1938.

August Pi i Sunyer, a seixanta anys, passà uns quants mesos a les Universitats de París i de Tolosa, i després anà a Caracas, on s'encarregà, primer, de la càtedra de Fisiologia a la Facultat de Medicina, i després, de la instal·lació i la direcció de l'Institut de Medicina Experimental.

Poc temps abans, 1939, publica a Montevideo *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica*,¹²⁷ on resumeix els treballs de l'Escola de Barcelona sobre el tema. L'any següent, ja a Caracas, publicà un estudi sobre els àtoms marcats —aleshores una gran novetat—, en què vaticinava llurs enormes possibilitats en els estudis bioquímics, demostrades després de faisó tan esclatant.¹²⁸ Així, citava, entre altres, les comunicacions de Parnas i deixebles, al recent Congrés de Fisiologia de Zúrich (1938), sobre l'estudi del metabolisme intermediari muscular i de la fermentació alcohòlica amb l'isòtop P³².

El mateix 1940 inaugurava el nou Institut de Medicina Experimental¹²⁹ i publicava dos articles sobre glucopatia, glucopaties i glucidistrofies,¹³⁰ resum curt de treballs anteriors. El 1941 sortia a Mèxic. *La sensibilidad trófica*,¹³¹ dedicat als seus antics col·laboradors, «Reunits de nou en una pàgina, com en els anys en què constituïen un nucli, els dispersos ara pel món». Hi dedica vint-i-cinc planes a l'estudi dels reflexos glucemians, aporta nombrosa literatura recent en defensa de les seves tesis, i acaba dient: «La regulació de la glucèmia, com tants d'altres processos de regulació, es realitza ensems per fenòmens d'equilibri cèl·lula-medi, per intervencions humorals —hormonals o d'altres— i per excitacions nervioses. Tornem a trobar ací, com sempre, els tres mecanismes confluents: cel·lulars, químics i nerviosos».

El 1943 publica a Caracas *La oxidación en los seres vivientes*,¹³² en què resumeix les teories de l'activació biològica de l'oxigen (Warburg) i de l'hidrogen (Wieland), i estudia els equilibris d'oxidoreducció de què ja s'havia ocupat en la tesi doctoral, quaranta anys abans. Simultàniament Pi i Sunyer dirigeix els «Anales del Instituto de Medicina Experimental»¹³³ i hi publica diversos treballs d'investigació amb nous i estimats col·laboradors veneçolans, però cap sobre metabolisme dels glúcids.

Després Pi i Sunyer entra de ple en els treballs de resum i síntesi de les seves investigacions al llarg de cinquanta anys; i de biologia, psicologia, metafísica i filosofia. Dóna a la impremta diversos llibres en espanyol i en anglès¹³⁴⁻¹³⁷ sobre temes de biologia general, en què només incidentalment s'ocupa de qüestions del metabolisme dels glúcids i dels ferments. També un llibre miscel·lani, en què és inclòs el treball a què ens hem referit els àtoms marcats.¹³⁸ I el 1947 sortia a Mèxic la primera edició del *Sistema neurovegetativo*,¹³⁹ llibre exhaustiu, la redacció del qual l'ocupà durant deu anys, iniciada ja a Barcelona, i en què treballà especialment tots els darrers anys a Caracas. Fou reeditat el 1955.

A la darrereria d'aquest any rebia un homenatge a l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic, amb motiu de les seves noces d'or amb la càtedra, i és interessant d'assenyalar que entre els vint-i-cinc treballs inclosos en el llibre *Homenaje* que hom li dedicà, n'hi ha cinc sobre temes del metabolisme dels glúcids i tres sobre altres temes bioquímics.¹⁴⁰

Finalment, jubilat ja de les càtedres i de la direcció de l'Institut de Medicina Experimental, a Caracas, August Pi i Sunyer emprengué —en col·laboració amb el seu germà Santiago, professor a la Universitat de Panamà— la redacció de la *Fisiología Humana* que tant l'ihlusionava com a colofó de les seves activitats científiques, tancant així el cicle començat el 1909 en publicar-se el seu primer llibre, la *Fisiología General* en col·laboració amb Rodrigo Lavín. Després de treballar-hi ambdós molts anys, i a darrera hora especialment Santiago —per la malaltia que ja començava a consumir August—, veié la llum, en dos volums l'any 1962, a Madrid.¹⁴¹ Deixem als fisiòlegs que, en d'altres capítols d'aquest llibre, se n'ocupin com cal.

X. CONEIXEMENTS ACTUALS SOBRE ELS TEMES ESTUDIATS

A) *Vida anaeròbia i oxidacions*. — Quan Pi i Sunyer anunciava, ja el 1901, en la seva tesi doctoral¹ la gran importància de la vida anaeròbia en els organismes superiors, introduïa conceptes nous i revolucionaris, enfront de les tesis iniciades feia un segle per Lavoisier sobre les oxidacions orgàniques i acceptades generalment a ulls clucs.

Trenta anys després, Wieland, amb la seva teoria de l'activació de l'hidrogen, s'enfrontava amb la de Warburg sobre la de l'oxigen; i amb l'ajut dels estudis de Thunberg, amb blau de metilè, demostrava que, en realitat, la majoria de les oxidacions orgàniques eren deshidrogenacions, i establia els principis dels equilibris d'òxido-reducció. Així, tota la primera part de la glucòlisi animal és anaeròbia fins a arribar al graó de l'àcid pirúvic, i solament aleshores comença l'oxidació aeròbia a través del cicle de

Krebs. I, com hem vist, el metabolisme del cristallí és totalment anaerobi, i el de la cèl·lula neoplàsica en gran manera. I ni tan sols cal citar l'anaerobiosi total de la fermentació alcohòlica.

En un altre aspecte de les oxidacions volem recordar com Pi i Sunyer en l'esmentat treball sobre *La oxidación en los seres vivientes* (1943)¹³² es referia a l'acció protectora de les catalases hepàtiques, reguladora de l'alliberament successiu de l'oxigen dels peròxids i com, ajuntant peroxidasa làctica o hepàtica a un sistema amb àcid úric i peròxids, s'originarien de seguida oxidacions secundàries d'aquell. Recentment, aquesta acció sobre el metabolisme de l'àcid úric ha estat demostrada amb l'hepatocalasa per Puig i Muset i ha donat lloc als seus interessants estudis sobre els processos peroxidatius en algunes malalties,¹⁴² d'acord amb les velles teories de Burge, i s'ha tancat així, afortunadament, la solució de continuïtat que semblava haver-se establert en els estudis dels fisiòlegs i bioquímics catalans de fa trenta anys i els d'ara.

B) *Diabetis, insulina, glucèmia, glucidistròfies*. — Hem vist que Pi i Sunyer, ja l'any 1919, considerava la diabetis com una malaltia reaccional. Després, Lesser (1924), Chabanier, Lebert, Lobo-Owell (1929), Staub (1930), Ambard, Kuhlman i Bartheleme (1935) expressaven conceptes semblants. Les demostracions de les accions en el metabolisme dels glúcids de la hipòfisi posterior (Houssay), adrenalina (Man i Magath), escorça suprarenal (Britton i Long), i tiroides (Althausen) confirmaven també els seus punts de vista.

Recordem que Pi i Sunyer, el 1939,¹²⁷ definia la diabetis o el trastorn diabètic com a «dificultats en les operacions inicials de la glucòlisi i seguidament en la formació i la destrucció del glucogen, amb les consecutives perturbacions funcionals i metabòliques de tipus reaccional». Al cap de vint-i-tres anys, el seu germà Santiago diu en la *Bioquímica*:¹⁴³ «El concepte que avui domina la moderna fisiologia de funció panorgànica, funció vinculada a l'activitat de diversos òrgans, ens permet de comprendre la veritable natura del recanvi glúcid, la normalitat del qual resulta de l'ajustat equilibri dels seus distints factors. Trencat aquest equilibri, la diabetis sacarina és l'expressió experimental o clínica del gran esforç que fa l'organisme, de les forces que posa en joc per restablir-lo, si no al seu nivell normal, almenys en el que encara permet la seva capacitat reguladora.»

Aquestes «dificultats en les operacions inicials de la glucòlisi», a què es referia Pi i Sunyer, foren comprovades anys més tard per la demostració que la insulina afavoreix la fosforilització de la glucosa sanguínia per l'ATP —la síntesi de la qual accelera— amb què s'inicia la fase anaeròbia de la glucòlisi (Sacks, 1943), quan Park i col·laboradors, treballant amb glucosa marcada (1955) comprovaren que la insulina accelera el

transport de la glucosa a través de les membranes cel·lulars, i per d'altres estudis massa llargs d'enumerar.

D'altra banda, recordem que Bellido i col·laboradors ^{36 i 71} estudiaren i comprovaren ben aviat la hiperglucèmia inicial insulínica, i que anys després hom comprovà que aquesta era deguda al producte segregat per les cèl·lules α dels illots de Langerhans, la glucagona, que impurificava els primers preparats de la insulina. Sutherland i Cori (1951) creuen que el seu efecte hiperglucèmic, ràpid i curt, és degut segurament a la inactivació de la fosforilasa que catalitza la glucogenòlisi a nivell de la glàndula hepàtica.

Finalment, creiem interessant d'assenyalar en aquest lloc els treballs de Carrasco, efectuats a Mèxic i a Caracas, sobre la diabetis aloxànica. Confirmà les observacions inicials de Jacobs (1937) sobre la hiperglucèmia mortal del conill produïda per la injecció intravenosa d'aloxana, i demostrà que la injecció d'insulina suprimeix fàcilment la hiperglucèmia aloxànica i que en el conill en dejú l'aloxana redueix l'acumulació de glucogen hepàtic després de l'administració d'àcid làctic. ¹⁴⁴

C) *Vitamines B i glúcids. Glutatió.* — Les alteracions en el metabolisme dels glúcids en l'avitaminosi B, estudiades per l'escola de Barcelona, completant i confirmant les d'altres autors, i resumides magistralment per Pi i Sunyer, han estat refermades i aclarides per moltíssims investigadors en els anys posteriors. D'una banda s'aclariren les diferències químiques i metabòliques entre les vitamines B₁ i B₂, i s'anaren coneixent els altres components del complex B. Windaus, el 1932, estableix la fórmula empírica de la vitamina B₁, i Andersag i Williams l'obtenen per síntesi (1936). D'altra banda, Gyorgy i Kuhn (1934) identifiquen la vitamina B₂ amb la riboflavina, i Kuhn i Karrer (1935) la sintetitzen per separat. La primera resulta termolàbil en medi neutre o alcalí, i la segona, termostable; i ambdues abunden en el llevat de cervesa i en el fetge dels animals.

Respecte a l'acció metabòlica, fou demostrat després que la vitamina B₁ en forma del seu ester pirofosfòric, constitueix la co-carboxilasa, indispensable per a la descarboxilació dels α -cetoàcids i especialment de l'àcid pirúvic (Peters i Ochoa; Lohmann i Schuster (1937), i que en forma de lipotiamida —per unió amb l'àcid tiòctic— converteix el piruvat en acetil-coenzima-A (Slater, 1953). L'acció favorable de la tiamina sobre la utilització metabòlica de l'àcid pirúvic explica com l'administració de glucosa en l'avitaminosi B₁ eleva la piruvèmia (Williams, 1940).

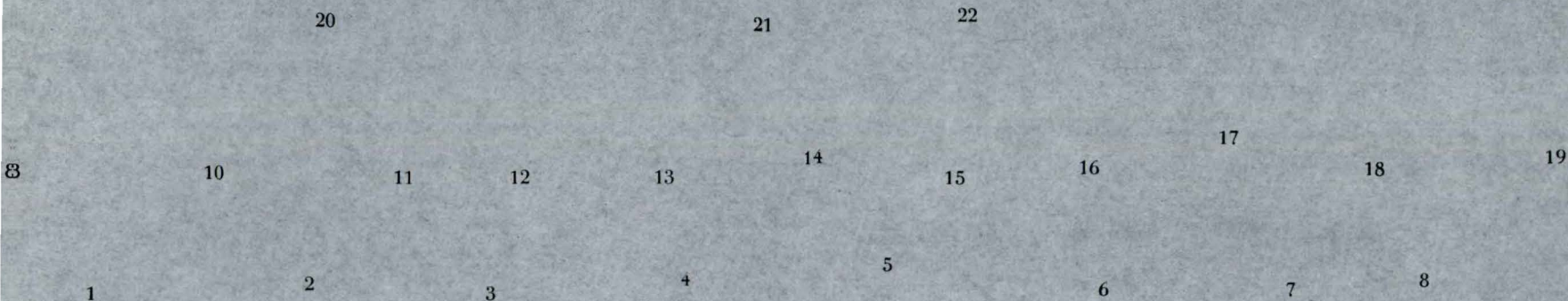
Confirmant indirectament els resultats obtinguts per Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo en els animals sotmesos a fort treball muscular, anys després Horwitt i Kreisler (1949) proposaven llur mètode per a determinar el CMI —*Carbohydrate Metabolic Index*— administrant glucosa a l'home,

sotmetent-lo a un cert tipus de treball muscular i determinant-li la glucèmia, la lactacidèmia i la piruvèmia (les dues primeres, estudiades sempre en els treballs d'aquells). Així mateix, Collazo havia mantingut el paral·lisme entre les alteracions del metabolisme dels glúcids en l'avitaminosi B i certes malalties infantils; i Fujimiya demostrà molt més tard (1950) que la tiaminasa intestinal destrueix la vitamina B₁ alimentària en els infants.

Tocant a la vitamina B₂, hom demostrà que la riboflavina i la leucoriboflavina constitueixen un sistema d'oxido-reducció, al qual deuen llur activitat específica; i que la primera entra a formar part dels ferments respiratoris, actuant així sobre el creixement. Segurament els seus efectes sobre el metabolisme dels glúcids són menys marcats que els de la vitamina B₁, però cal tenir-los en compte. Així, McIntyre (1938) demostrà que l'extracte d'escorça d'arròs escalfat a l'autoclau augmenta la tolerància a la insulina tot disminuint la hipoglucèmia. I la lactoflavina pura evita la ràpida hipoglucèmia insulínica, però en perllonga la durada.

No són solament aquests dos components del complex vitamínic B els que actuen favorablement sobre el metabolisme dels glúcids i les oxidacions. Així, Denny-Brown (1947) demostren que en els presoners de guerra, hipoalimentats, són més eficaços els extractes crus de fetge i llevat de cervesa que no pas l'administració de vitamines B₁ i B₂ pures. I és natural que sigui així, si recordem que l'àcid nicotínic i la nicotinàmida entren en la constitució de tres coenzims diferents (piridin-nucleòtids), i que el coenzim I existeix en tots els teixits que metabolitzen glúcids i, en condicions determinades, la quantitat de CO₂, després, en la fermentació és proporcional a la seva concentració. La piridoxina —vitamina B₆— estimula el creixement de la rata, i el fosfat de piridoxal actua com a cofactor de les decarboxilases. L'àcid pantotènic és element essencial en la molècula del coenzim A (Lippmann, 1947) i, per tant, de l'acetil-Co-A, necessària per a la síntesi de l'àcid cítric en el cicle de Krebs i la β -oxidació dels àcids grassos; la seva funció s'associa segurament a la de la riboflavina (Spies, 1940). La biotina (factor Bios II) activa el ferment hepàtic que descarboxila l'àcid oxalacètic a àcid purúvic (Ochoa, 1947) i actua també com a cofactor en el metabolisme dels glúcids (Lichstein, 1955). Finalment, la inosita (Bios I) és metabolitzada per la rata com a glúcid, i exerceix acció anticetògena (Wiebelhaus, 1947); i l'avitaminosi B₁₂ determina una notable reducció del contingut en citocrom-oxidasa hepàtic, i altera així el metabolisme intermediari dels glúcids.

També volem remarcar la hipoglutationèmia observada per Collazo i C. Pi-Sunyer i Bayo en l'avitaminosi B, comprovada després repetidament. Ja hem vist que Lehmann demostrà que el glutatió és indispensable per a l'acció de la glioxalasa, i que el seu efecte és específic, perquè no pot



VI. Els col·laboradors de l'Institut de Fisiologia de Barcelona cap a l'any 1928.

1. Joan Bofill i Deulofeu; 2. Ferran Fernández i Riofrio; 3. Joaquim Xirau; 4. Antoni Trias i Pujol; 5. August Pi i Sunyer; 6. Jesús María Bellido; 7. Rossend Carrasco i Formiguera; 8. Josep Puche; 9. J. Domènech i Alsina; 10. Antònia Papiol; 11. Montserrat Farran; 12. Maria Bosc; 13. Josefa Barba; 14. Jaume Pi-Sunyer; 15. Maria Solsona; 16. Srta. Foses; 17. Joan Xirau; 18. Sr. Candela; 19. Jaume Raventós; 20. Francesc Jofré; 21. Josep Rumbau; 22. Joan Vachier; 23. Sr. Briones.

Византизмъ 35
 Ташъ Дюну Хитинъ 18
 21 Стамбулъ 10
 22 Иранъ 10
 23 Кавказъ 10
 24 Кавказъ 10
 25 Кавказъ 10
 26 Кавказъ 10
 27 Кавказъ 10
 28 Кавказъ 10
 29 Кавказъ 10
 30 Кавказъ 10
 31 Кавказъ 10
 32 Кавказъ 10
 33 Кавказъ 10
 34 Кавказъ 10
 35 Кавказъ 10
 36 Кавказъ 10
 37 Кавказъ 10
 38 Кавказъ 10
 39 Кавказъ 10
 40 Кавказъ 10
 41 Кавказъ 10
 42 Кавказъ 10
 43 Кавказъ 10
 44 Кавказъ 10
 45 Кавказъ 10
 46 Кавказъ 10
 47 Кавказъ 10
 48 Кавказъ 10
 49 Кавказъ 10
 50 Кавказъ 10
 51 Кавказъ 10
 52 Кавказъ 10
 53 Кавказъ 10
 54 Кавказъ 10
 55 Кавказъ 10
 56 Кавказъ 10
 57 Кавказъ 10
 58 Кавказъ 10
 59 Кавказъ 10
 60 Кавказъ 10
 61 Кавказъ 10
 62 Кавказъ 10
 63 Кавказъ 10
 64 Кавказъ 10
 65 Кавказъ 10
 66 Кавказъ 10
 67 Кавказъ 10
 68 Кавказъ 10
 69 Кавказъ 10
 70 Кавказъ 10
 71 Кавказъ 10
 72 Кавказъ 10
 73 Кавказъ 10
 74 Кавказъ 10
 75 Кавказъ 10
 76 Кавказъ 10
 77 Кавказъ 10
 78 Кавказъ 10
 79 Кавказъ 10
 80 Кавказъ 10
 81 Кавказъ 10
 82 Кавказъ 10
 83 Кавказъ 10
 84 Кавказъ 10
 85 Кавказъ 10
 86 Кавказъ 10
 87 Кавказъ 10
 88 Кавказъ 10
 89 Кавказъ 10
 90 Кавказъ 10
 91 Кавказъ 10
 92 Кавказъ 10
 93 Кавказъ 10
 94 Кавказъ 10
 95 Кавказъ 10
 96 Кавказъ 10
 97 Кавказъ 10
 98 Кавказъ 10
 99 Кавказъ 10
 100 Кавказъ 10

АГ Елъ Колларовича де Грегорио де Грегорио суб 11.11.1888



ésser substituït per altres cossos —com la cisteïna— que tenen també grups —SH. Crook i Morgan (1944) i Mapson i Mustafa (1956) demostren que el glutatió, associat a l'àcid ascòrbic, regula el potencial d'oxido-reducció de les cèl·lules; Lazarow (1945-46) assenyala que protegeix les cèl·lules dels illots de Langerhans contra la degeneració provocada per l'aloxana; i Griffiths (1948) produeix hiperglucèmia i glucosúria injectant àcid úric a conills empobrits en glutatió.

Finalment, també ha estat demostrat, com sostingué repetidament Pi i Sunyer, que el metabolisme intermediari dels glúcids és més pertorbat en l'avitaminosi B que no en la diabetis: manca de glucosúria espontània, lactacidèmia, major abundància en sang i orina de diversos productes del metabolisme intermediari, i depressió del recanvi respiratori (vegeu literatura en 127).

D) *Metilglixal i àcid pirúvic.* — Com ja veiérem, els estudis de Meyerhof i col·laboradors (1940-45) decantaren l'opinió general dels bioquímics a favor de la formació intermediària de l'àcid pirúvic i no del metilglixal, com sostenia Neuberg. Després, els treballs posteriors establiren que la fermentació alcohòlica i la glucòlisi muscular tenen dotze etapes comunes anaeròbies, fins a arribar a l'àcid pirúvic (Meyerhof, Warburg, Cori, etc.). A partir d'aquest, la fermentació alcohòlica continua en anaerobiosi, descarboxilant-se l'àcid pirúvic, desprenent CO_2 , i reduint-se l'acetaldehid resultant a alcohol etílic.

En canvi, en la glucòlisi muscular comença l'aerobiosi a partir de l'àcid pirúvic, que, a través del cicle dels àcids tricarboxílics de Krebs, es converteix en CO_2 i H_2O . Aquest cicle té deu etapes i s'inicia amb la formació de l'acetil-coenzim-A i acaba en el cicle de Szent-Gyorgyi i conversió de l'àcid oxalacètic en àcid cítric, per recomençar de nou.

I bé; quan semblava ja acceptat per tothom aquest esquema de Meyerhof-Embden com a única via de la glucòlisi, en els darrers anys, a partir del 1955 s'ha anat demostrant que al costat d'ella hi ha d'altres camins més curts per a metabolitzar la glucosa, especialment la via *d'oxidació del fosfogluconat* (Warburg, Dickens, Bloom), que passa a través de les pentoses i podria explicar la formació de les unitats de d-ribosil dels àcids ribonucleics, a partir directament de la glucosa. Aquesta nova via no sembla pas tenir gaire paper en el metabolisme muscular; però, en canvi, arriba a significar fins el 30 % o més del CO_2 produït pel fetge a partir de la glucosa.

Qui sap, doncs, si encara algun dia podrà posar-se de nou en discussió la formació intermediària —almenys en certs casos— del metilglixal, sostinguda durant tants anys per Neuberg, basat en motius bioquímics, i observada després per Pi i Sunyer i tants d'altres en estudis fisiològics i clínics. Recordem, ara, que Peters, d'Oxford, un dels primers mantenidors

de la formació intermediària única de l'àcid pirúvic, contestava a una afirmació de Pi i Sunyer favorable a la seva coexistència amb el metilgloxal en l'orina dels malalts glucidistròfics, «que aquest descobriment era molt interessant, perquè establia un pont entre la bioquímica i la patologia». I que Racker (1951) sosté «que la significació metabòlica de la glixalasa és actualment desconeguda»; i que la reacció té lloc en dos temps, en el primer, per acció de la «glixalasa I», el metilgloxal i el glutatió formen S-lactil-glutatió; desdoblant després, en el segon temps, per la «glixalasa II» en àcid d-làctic i glutatió.

E) *Transformació de l'àcid làctic en glucogen.* — També els resultats de C. Pi-Sunyer i Bayo i J. Folch —induïts per Pi i Sunyer— sobre la formació de glucogen hepàtic a partir de l'àcid làctic, han estat plenament confirmats posteriorment. Així, el 1941, Connant i col·laboradors empraren àcid làctic amb carboni marcat en les distintes posicions, i veieren que el que contenia el carboni marcat en el grup carboxílic, administrat per sonda gàstrica a les rates en dejú, es transforma en un 32 % en glucogen hepàtic. Alguns anys després, Lorber i col·laboradors (1950) usant també carboni isòtop — C^{13} i C^{14} — en els grups metílic i alcoholílic de l'àcid làctic, demostraren que la major part de les molècules que passen a formar glucogen hepàtic, sofreixen primer la transformació en un cos intermediari, simètric, abans de convertir-se en àcid pirúvic, que després es fosforilitza i es converteix en glucogen.

F) *Reflexos tròfics glucemians.* — Hem deixat a posta aquest apartat com a darrer perquè s'aparta de tots els altres estudis, més bioquímics, sobre el metabolisme dels glúcids. Però volem assenyalar de passada que les teories de Pi i Sunyer sobre la sensibilitat tròfica, en general, i els reflexos tròfics glucemians, en particular, han estat àmpliament demostrades posteriorment per nombrosos autors; com assenyalen en llurs capítols d'aquest llibre distingits companys fisiòlegs, amb l'autoritat i la competència que ens manca a nosaltres en aquests temes.

BIBLIOGRAFIA

1. A. PI I SUNYER. *La vida anaeròbia. Tesis Doctoral.* «Gaceta Médica Catalana». Barcelona, 1901.
2. A. PI I SUNYER. Treball llegit el 1899 a l'«Academia y Laboratorio de Ciencias Médicas de Cataluña» i sense data exacta.
3. A. PI I SUNYER i R. TURRÓ. *Le diabète expérimental.* «XVI Congrès International de Médecine». Budapest, 1909.
4. A. PI I SUNYER i R. TURRÓ. *Sur l'inconstance de la glycosurie après l'extirpation totale du pancréas.* «Compt. Rend. Soc. Biol.», v. 66, pàg. 242 (1909).
5. A. PI I SUNYER. *Curso de Físico-química coloidal.* Programa, 1909-10.
6. Id. i L. RODRIGO LAVÍN. *Fisiología General.* Gustavo Gili. Barcelona, 1909.
7. J. GÓMEZ OCAÑA i A. PI I SUNYER. *Memoria sobre el VIII Congreso Internacional de Fisiología.* «Anales Junta. Ampliac. Estud.». Viena, 1920. V. IV, pàg. 223 (1911).

8. A. PI I SUNYER. *Del règimen d'imentició en los diabètics*. «Rev. Med. y Ciruj. Práct.», v. 87, pàg. 129 (1910).
9. A. PI I SUNYER. *Règim en els diabètics*. Ponència al «2n. Congrés de Metges de Llengua Catalana», juny 1917.
10. R. TURRÓ. *Les origines de la connaissance*. Paris, 1914.
11. A. PI I SUNYER. *La regulació del metabolisme*. «Gaceta Médica Catalana», v. 50, pàgs. 201 i 255 (1917).
12. A. PI I SUNYER. *La unidad funcional*. Barcelona, 1918; Buenos Aires, 1920; 3.^a edició, ampliada. México, 1944.
13. A. PI I SUNYER. *Los mecanismos de correlación fisiológica*. Barcelona, 1921.
14. Íd. *Un mètode senzill per a la determinació quantitativa del glucogen en els teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 43 (1918).
15. R. CARRASCO. *Mètode per a dosificar la glucosa en petites quantitats de sang, etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 87 (1918).
16. J. GÓMEZ BOSCH. *De la utilitat del uso de indicador en el mètode Scales-Carrasco*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 215 (1918).
17. A. PI I SUNYER. *Reflex hiperglucemiant per fam local*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 76 (1919).
18. A. PI I SUNYER. *Les vies dels reflexos glucemiants*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 253 (1919).
19. Íd. i B. HOUSSAY. *Una sèrie negativa d'experiments de lligadura*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 26 (1920).
20. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Noves observacions de descàrregues glucogèniques del fetge per fam local*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 50 (1920).
21. A. PI I SUNYER. *Altres dotze experiments de lligadura*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 71 (1920).
22. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Nova simplificació de la tècnica de Pi i Sunyer per a la determinació del glucogen en els teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 123 (1920).
23. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Anestèsics i hiperglucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 151 (1921).
24. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Vint experiments de lligadura i de control*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 216 (1921).
25. A. PI I SUNYER. *La glucèmia y el hambre local*. «Asoc. Españ. Progr. Ciencias, Cong. Oporto, 1921.
26. A. PI I SUNYER. *Els reflexos tròfics glucemiants*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 41 (1922).
27. R. CARRASCO i P. GONZÁLEZ. *Sobre l'obtenció d'extrets pancreàtics contenint una substància (insulina), etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 223 (1922).
28. A. BICKEL. *Sobre el mecanisme d'acció de les vitamines*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 180 (1922).
29. M. TSUJI. *El metabolisme en la nutrició avitaminòsica*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 186 (1928).
30. K. MIYADERA. *De les relacions entre la funció de les vitamines i el metabolisme del calci*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 205 (1922).
31. A. PI I SUNYER i R. CARRASCO. *Glucèmia i dilució sanguínia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 38 (1923).
32. A. PI I SUNYER. *Sensibilidad interna y sensibilidad tròfica*. «Libro en honor de don Santiago Ramón y Cajal» pàg. 337. Madrid, 1922.
33. A. PI I SUNYER. *Els reflexos tròfics glucemiants*. «Miscel·lània Prat de la Ribera. Inst. d'Est. Catal. Barcelona, 1923.
34. R. CARRASCO. *La influència de la insulina sobre el metabolisme proteic en la diabetes greu*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 169 (1924).
35. R. CARRASCO i J. PUCHE. *Sobre el mecanisme d'acció de la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 139 (1925).
36. J. M. BELLIDO i J. PUCHE. *La hiperglucèmia insulínica i les vies d'administració de la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 126 (1925).
37. A. PI I SUNYER. *Diabetes sacarina y sacarurias*. «Manual de Medicina Interna». Hernando y Marañón, v. II. Madrid, 1917.
38. R. CARRASCO, M. CARDONA i J. M. CASALS. *Sobre els factors que influeixen les cetosis*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 248 (1926).
39. J. PUCHE i J. RAVENTÓS. *Tècniques per a evitar la glucòlisi in vitro*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 163 (1926).
40. A. PI I SUNYER, J. PUCHE i J. RAVENTÓS. *Sobre l'acció fisiològica de la sintalina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 273 (1927).

41. J. M. BELLIDO i J. PUCHE. *La fam local per la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 299 (1927).
42. J. PUCHE. *El sistema nerviós autònom en la regulació de la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 235 (1927).
43. A. PI I SUNYER i J. PUCHE. *La biperglucèmia per hemorràgia i dilució sanguínia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 116 (1928).
44. A. PI I SUNYER. *Asfíxia cellular i reaccions diabètiques*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 161 (1928).
45. J. PUCHE i J. BOFILL. *Influència de la lligadura dels conductes pancreàtics sobre la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 178 (1928).
46. A. PI I SUNYER. *Les distrofies per retard*. «Monografies Mèdiques Servet». Barcelona, 1928.
47. A. PI I SUNYER. *Las distrofias por retardo*. «Editorial Arnau de Vilanova». Barcelona, 1929.
48. J. PI I SUNYER BAYO. *Modificació micromètrica del mètode de Pi i Sunyer Carrasco per a la valoració del glucogen en els teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 224 (1929).
49. M. CARDONA, P. CAMPS i R. CARRASCO. *El metabolisme de la glucosa en l'hipertiroïdisme*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 235 (1929).
50. J. PI I SUNYER BAYO i M. FARRAN. *Recerques sobre l'acció oxidativa de la vitamina B i la seva possible mesura, etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 337 (1929).
51. J. PUCHE. *Influència de l'asfíxia sobre la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 367 (1929).
52. C. PI I SUNYER BAYO. *Gewinnung von Methylglyoxal bei der spaltung von Zucker durch Hefen-mazerations-saft*. «Bioch. Zeitschr.», v. 213, pàg. 489 (1929).
53. C. PI I SUNYER BAYO. *Studien über die Dismutation von Methylglyoxal und Phenylglyoxal durch das Enzym grüner Blätter*. Versuche mit Lindenblätter. «Bioch. Zeitschr.», v. 213, pàg. 495 (1929).
54. J. A. COLLAZO, G. LISS i C. PI I SUNYER BAYO. *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der enteralen Zufuhr, etc.* «Bioch. Zeitschr.», v. 227, pàg. 326 (1930).
55. C. PI I SUNYER BAYO i G. LISS. *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Hefegabe auf die chemische, etc.* «Hoppe-Seylers Zeitschr.», v. 193, pàg. 193 (1930).
56. G. LISS, C. PI I SUNYER BAYO i T. OSUKA. *Weitere Untersuchungen über den Einfluss der Fütterung mit Hefe, etc.* «Zeitschr. f. ges. Exper. Mediz.», v. 74, pàg. 750 (1930).
57. J. A. COLLAZO i C. PI I SUNYER BAYO. *Über die Wirkung der B-vitamine und des Insulins auf die Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen bei Mangel an B-vitaminen*. «Bioch. Zeitschr.», v. 238, pàg. 335 (1931).
58. A. PI I SUNYER. *Paradiabetes*. «Libro Homenaje a Marañón». 1929.
59. J. PI I SUNYER BAYO. *L'equilibri d'oxidoreducció en els teixits* (Memòria Doctoral). («Treb. Soc. Biol.», pàg. 47 (1930).
60. A. PI I SUNYER. *Les réflexes regulateurs de la nutrition*. «Journées Médicales de Bruxelles», 28 juny-2 juliol, 1930.
61. J. M. BELLIDO i F. F. RIOFRÍO. *Sobre la inestabilitat de la glucèmia en els animals insulínitzats*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 187 (1930).
62. A. PI I SUNYER i C. PI I SUNYER BAYO. *Mètode per a l'estudi "in vitro" del metabolisme dels teixits*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 264 (1930).
63. J. PI I SUNYER BAYO. *Un model de pipeta de combustió per a la verificació dels aparells de metabolisme en circuit tancat*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 286 (1931).
64. J. A. COLLAZO i C. PI I SUNYER BAYO. *Einfluss des vitamins B₂ auf den Kohlenhydratstoffwechsel*. «Biochem. Zeitschr.», v. 250, pàg. 89 (1932).
65. J. A. COLLAZO. *Efectes del suc de taronja sobre la glucogènesi del conill*. Ia. nota. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 342 (1931).
66. J. A. COLLAZO. *Importància de la vitamina B₂ en l'efecte glucogènic del suc de taronja*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 420 (1931).
67. J. PI I SUNYER BAYO. *Acció de les vitamines B₁ i B₂ sobre l'oxigen absent urinari*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 449 (1931).
68. C. PI I SUNYER i J. FOLCH. *Die Glykogensynthese aus Milchsäure in der Leber "in vitro"*. «Bioch. Zeits.», v. 242, pàg. 306 (1931).
69. C. PI I SUNYER BAYO i J. FOLCH. *La síntesi del glucogen a partir de l'àcid làctic, en fetge, "in vitro"*. IIa. nota. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 407 (1931).
70. J. RAVENTÓS i M. FARRAN. *Sobre la síntesi dels àcids amínics pels organismes animals*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 288 (1931).

71. J. M. BELLIDO i F. F. RIOFRÍO. *Contribució a l'estudi de la hiperglucèmia inicial per la insulina*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 366 (1931).
72. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Über die Anwesenheit des Methylglyoxals in Harn*. «Bioch. Zeits.», v. 256, pàg. 241 (1932).
73. R. CARRASCO. *Observacions sobre el mètode de Hagedorn i Jensen per a la determinació de la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», p. 19 (1932).
74. R. CARRASCO. *Sobre l'ús d'un reactiu alcalí de ferrocianur potàssic més concentrat que el de Hagedorn i Jensen, per a la determinació de la glucèmia en petites quantitats de sang*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 22 (1932).
75. J. A. COLLAZO, S. PUYAL i J. CASTELLANOS. *Acción de la adrenalina sobre el ácido láctico de la sangre y de la orina en el conejo*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 140 (1932).
76. J. A. COLLAZO i J. PUYAL. *Acción de la adrenalina sobre el ácido láctico de la sangre en el hombre normal*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 145 (1932).
77. J. A. COLLAZO, J. PUYAL i J. TORRES. *El ácido láctico de la sangre durante la prueba de glucemia provocada por la ingestión de glucosa*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 150 (1932).
78. J. A. COLLAZO, J. PUYAL i J. TORRES. *Hipòfisi i metabolisme anaerobi dels glúcids i l'àcid làctic de la sang*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 276 (1932).
79. R. CARRASCO i F. BIETO. *Sobre el mecanisme de la hiperglucèmia adrenalínica*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 161 (1932).
80. C. PI I SUNYER BAYO i J. FOLCH. *Estudis sobre la determinació de l'àcid làctic i en especial de la lactacidèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 317 (1932).
81. C. PI I SUNYER BAYO. *Estudios sobre el metabolismo intermediario animal y vegetal de los hidratos de carbono*. (Memòria Doctoral). «Rev. Méd. Barc.», maig-juny 1932.
82. C. PI I SUNYER BAYO. *El complex vitamínic B*. «Memòria. Soc. Cat. Ciènc. Fis., Quím. i Mat.», v. 1, pàg. 167, 1933).
83. A. FOLCH i B. BENAIGES. *Incretes sexuals i corbes de glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 103 (1933).
84. A. PI I SUNYER, F. DOMÈNECH-ALSINA i B. BENAIGES. *La regulació de la glucèmia en el tronc decapitat*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 125 (1933).
85. A. PI I SUNYER i A. FOLCH. *La significació clínica de la metilglioaxúria i de l'oxigen absent urinari*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 248 (1933).
86. R. CARRASCO i E. BIETO. *Efecte dels anticoagulants i antiglicolítics sobre els resultats en la determinació de la glucèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 266 (1933).
87. R. CARRASCO. *Acció de l'adrenalina sobre la glucèmia en el gos decapsulat*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 279 (1933).
88. M. AMAT BARGUÉS. *Assaig d'unificació de la tècnica per les determinacions de la glutatièmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 342 (1933).
89. J. FOLCH i R. CARRASCO. *La corba de la lactacidèmia abans i després de la ingestió de glucosa i la seva relació, etc.* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 361 (1933).
90. C. PI I SUNYER BAYO. *Estudis sobre el metilglioaxal*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 49 (1934).
91. C. PI I SUNYER BAYO i M. FARRAN. *Sobre la obtención y propiedades fisiológicas del metilglioaxal*. «IX Congr. Int. Quím.», v. 5. Madrid, 1934.
92. M. AMAT BARGUÉS. *Diverses tècniques proposades per a la determinació de la glutatièmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàgs. 210, 134.
93. J. PUCHE. *Investigacions sobre el metabolisme dels glúcids. Ia. nota*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 229 (1934).
94. J. PUCHE. *Id. id. id. IIa. nota*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 238 (1934).
95. *Id. id. id. id. IIIa. nota*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 249 (1934).
96. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Hi ha metilglioaxal en algunes orines?* «Treb. Soc. Biol.», pàg. 394 (1934).
97. J. FOLCH. *Algunes modificacions a la tècnica de la determinació de la lactacidèmia*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 426 (1934).
98. A. PI I SUNYER. *Las glucidístrofias (diabetes y paradiabetes)*. «Anal. Medic. Interna», v. II, pàg. 99 (1933).
99. A. PI I SUNYER i J. A. COLLAZO. *Sinopsis de las glucopatías*. «Anal. Medic. Interna», v. II, pàg. 1067 (1933).
100. A. PI I SUNYER i J. A. COLLAZO. *Système des glycopathies*. «Arch. Maladies Appar. Digest.», v. 23, pàg. 478 (1933).
101. A. PI I SUNYER. *La significación clínica de la metilglioaxúria*. «Crónica Médica», pàg. 641, set. 1933.

102. A. PI I SUNYER. *La malaltia glucogènica*. (Comunicació «Acad. Mèd. Barcelona», juliol 1934.)
103. C. PI I SUNYER BAYO. *Evolució en els coneixements de bioquímica de la funció muscular i de les fermentacions en el segle XX*. (Curs de Bioquim. i Fisiol. Contr. Muscular. «Arxius Inst. de Ciències» any 22, fasc. I, 1934.)
104. OTTO MEYERHOF. *Les etapes intermèdies de la degradació biològica dels hidrats de carboni*. (Id. id. id.)
105. A. PI I SUNYER. *Fermentació alcohòlica i metabolisme muscular*. (Id. id. id.)
106. SEVERO OCHOA. *Suprarenals i química de la contracció muscular*. (Id. id. id.)
107. J. M. BELLIDO. *Evolució històrica*. (Id. id. id.)
108. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Sobre la presència d'àcid pirúvic en algunes orines*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1935, no publicada.)
109. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Nachweis von Brenztraubensäure in Urin*. «Bioch. Zeitschr.», v. 287, pàg. 113 (1936).
110. C. PI I SUNYER BAYO. *Concepte general de les vitamines i en especial del complex B*. «La Medic. Catalana», pàg. 251 (1934).
111. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *Aïllament de l'àcid pirúvic de les orines*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1935, no publicada.)
112. A. PI I SUNYER. *Sur la présence et la signification des corps en C-3 dans l'urine*. «Compt. Rend. Soc. Biol.», v. 123, pàg. 859 (1936).
113. A. PI I SUNYER i M. FARRAN. *L'origen i la significació dels cossos amb tres carbonis en l'orina*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1936, no publicada.)
114. A. PI I SUNYER. *Des correlations chimiques aux correlations nerveuses*. Confer. a les «Journées Médicales de Bruxelles», 1935.
115. A. PI I SUNYER. *La régulation chimique des fonctions*. «Volume jubilaire en l'honneur du Professeur J. Dermoor». Lieja, 1937.
116. A. PI I SUNYER. *La sensibilité trophique*. «Annal. de Physiol, et Physicochemie Biologique», v. 13, pàg. 713 (1937).
117. J. A. COLLAZO, C. PI I SUNYER BAYO i J. MORROS. *El metabolismo de los hidratos de carbono en las avitaminosis B₁ y B₂. Glucemia y lactacidemia*. «Anal. Medic. Int.», v. 5, pàg. 353 (1936).
118. A. PI I SUNYER i A. FOLCH. *Estudis sobre l'oxigen absent urinari*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1936, no publicada.)
119. A. ORIOL ANGUERA. *Micromètode per a la determinació del carboni*. (Comunicació oral, sense fitxa bibliogràfica.)
120. A. FOLCH. *Crítica dels mètodes de valoració de l'oxigen absent urinari*. «Treb. Soc. Biol.», pàg. 258 (1933).
121. A. PI I SUNYER. *El futur dels diabètics*. «La Medic. Catal.», gener 1936.
122. A. PI I SUNYER. *La régulation de la glycémie dans le tronc décapité*. «Treballs Congrés Fisiologia Moscou», pàg. 89 (1935).
123. A. PI I SUNYER. *Le système nerveux végétatif de sensibilité interne et les régulations physiologiques*. «Curs a la Universitat de Tolosa», 1936-37.
124. J. FOLCH. *Estudis sobre lactacidèmia*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1935, no publicada.)
125. A. FOLCH i B. BENAIGES. *Aportació a la tècnica colorimètrica de determinació de la glucèmia*. (Com. «Soc. Biol. Barcel.», 1936, no publicada.)
126. C. PI I SUNYER BAYO i M. PRADOS SUCH. *Nota sobre la determinació del glutàtion: glutatièmia*. «La Med. Catal.», pàg. 271 (1938).
127. A. PI I SUNYER. *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica*. «Facultad de Medic.», Montevideo (1939).
128. A. PI I SUNYER. *Los átomos marcados*. Caracas, 1940.
129. Íd. *Inauguración del Instituto de Medicina Experimental*. «Ministerio de Educación Nacional». Caracas, 28 junio 1940.
130. A. PI I SUNYER. *La glucopatología: glucopatías y glucidístrofias*. «Gac. Médica de Caracas», pàgs. 165 i 170 (1940-41).
131. A. PI I SUNYER. *La Sensibilidad Trófica*. «Cía. Gener. Editora». México, 1941.
132. Íd. *La oxidación en los seres vivientes*. «Anal. Instit. Pedagógico». Caracas, 1943.
133. A. PI I SUNYER. *Anales del Instituto de Medicina Experimental*. (V. I, II i III. Caracas, 1942-46.)
134. A. PI I SUNYER. *Principio y término de la Biología*. «Biblioteca Venezolana de Cultura». Caracas, 1941.
135. A. PI I SUNYER. *Los fundamentos de la Biología*. Editorial Americalee. Buenos Aires, 1943.

136. A. PI I SUNYER. *The Bridge of Life*. The MacMillan Co. New York, 1951.
137. Íd. *Classics of Biology*. Pittman & Sons. London, 1955.
138. Íd. *Dispersa y Conjunta*. Instit. Pedagógico Nacional. Caracas, 1945.
139. Íd. *El Sistema Neurovegetativo*. Uteha, México; la edic. 1947; 2ona. íd., 1954.
140. *Diversos autors. Homenaje al Dr. Augusto Pi i Sunyer*, México, 1956.
141. A. PI I SUNYER i S. PI I SUNYER. *Fisiología Humana*. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1962.
142. P. PUIG I MUSET. *Processos peroxidatius en algunes malalties metabòliques*. «Treb. Soc. Cat. Biol.», v. 18, pàg. 47 (1963).
143. S. PI I SUNYER. *Bioquímica*. Ed. Paz Montalvo, 2ona. ed., Madrid, 1963.
144. R. CARRASCO. *Diversos treballs sobre diabetis aloxànica*. «Bol. Biol. Univ. Puebla», 65, 1943; «Journ. Lab. & Clin. Med.», 29: 510 (1944); «Arch. Biol. y Patol.», 1 (1948); «Amer. Journ. Physiol.», 201: 107 (1950).

**L'ACCIÓ TRANSFORMADORA I FIXADORA
EN EL METABOLISME HEPÀTIC**

pel doctor

ALBERT FOLCH I PI

Professor de Farmacologia a l'Institut
Politécnic Nacional. Mèxic

Any 1903. Feia dos anys que August Pi i Sunyer havia presentat la seva magnífica tesi sobre *La vida anaeròbia*¹. Diem magnífica perquè pot llegir-se ara, al cap de més de seixanta anys, i se'n treuen ensenyances i suggeriments, i es veu quantes coses que s'hi intuïen i han esdevingut realitats. Era l'època que la Medicina vivia un clima d'immunologia, diríem de química, més que d'altra cosa; s'acabaven de preparar els primers sèrums eficaços contra diftèria i tètanus; l'ambient era propici a pensar en anticossos, proteïnes complicades, en química de la matèria viva. L'any abans, Fischer havia rebut el premi Nobel de Medicina; Buchner acabava d'iniciar la immunologia, i Hoppe-Seyler emprava l'espectroscopi per a endinsar-se en el coneixement dels pigments de la sang. Feia molt poc (1895) que Pasteur havia mort.

August Pi i Sunyer, tot just «ayudante honorario de Fisiología» de la Facultat de Barcelona, es preparava per guanyar les oposicions que havien de fer-lo catedràtic de Sevilla. I, característica d'ell, sentia l'ambient internacional, sintonitzava —com ara diríem— més que ningú. Pensava, segons les seves mateixes paraules, apropar la Biologia a la Química.

Després de la tesi havia publicat un treball sobre digestió de llevats² i, ensems amb Antoni Raventós, un altre sobre les injeccions intraquídies de cocaïna com a anestèsic. Però tenia l'esperit ple de temes de gran envergadura, com féu durant tota la seva vida científica. Pensava en termes de química —i en termes d'unitat: l'organisme viu era una unitat—, i aquella unitat funcional (que encara no havia rebut aquest nom) presidia tot el seu pensar. Per això no ens ha d'estranyar que treballés en un procés purament químic —el dels colorants del grup de l'hemoglobina— i que considerés el fetge, l'òrgan d'activitats químiques i metabòliques per excel·lència, com un peó solament en el gran joc de les defenses de l'organisme.

El treball que publicà el 1903 porta per títol *Función fijadora del hígado respecto de los productos de desintegración hemoglóbica*; aparegué a la «Gaceta Médica Catalana».

Vegem com estaven les idees per aquell temps, en allò que a fetge es refereix. El fetge era òrgan hematopoiètic en l'embrió. En la vida extra-

uterina, si la clàssica funció digestiva era coneguda i admesa, no es comprenia que un òrgan tan voluminós, i tan important a jutjar per la part que li corresponia en la massa visceral de l'embrió i de l'adult, tingués com a única funció la producció d'unes sals biliars que, disminuint la tensió superficial, facilitessin l'emulsió dels greixos i l'atac d'aquests per les lipases digestives.

Feia uns quants anys que Claude Bernard havia demostrat que era magatzem de glucogen, i que Meissner havia descobert la seva acció en el metabolisme de les proteïnes (uropoiesi). Aquesta darrera era fonamentalment la de prendre el nitrogen de la molècula proteínica i fer-ne urea, el producte d'excreció; era una funció que hom suposava antitòxica (Fischer no havia explicat encara l'estructura aminoàcida, ni es coneixia la desaminació). La funció «antitòxica», ja que unitàriament el fetge era un òrgan «antitòxic», a més d'incloure el sucre i les proteïnes, havia d'afectar els productes de destrucció de l'hemoglobina, substàncies tòxiques. En aquesta funció productora de bilis, com deia Pi i Sunyer, «el residuo del trabajo natural del órgano salía por el aparato digestivo como la urea sale por el riñón».

Certament, els productes de descomposició de l'hemoglobina són tòxics: avui coneixem plenament el mecanisme de la intoxicació en el cas de la icterícia nuclear; sabem que els centres nerviosos sofreixen intensament per l'acció d'aquells pigments. Aleshores la cosa era menys clara. Però Pi i Sunyer, amb aquella barreja de profunditat de coneixements i d'intuïció, insistia que la funció antitòxica del fetge era un procés unitari: en un primer temps, el fetge fixava els productes derivats de l'hemoglobina; en un segon temps els transformava, i així perdien llur toxicitat. El conjunt era solament una faceta de l'antitòxia hepàtica.

D'aquest procés complex, només volia estudiar-ne la primera part, la fixació. La intuïció de Pi i Sunyer era aquesta: el fetge capta les substàncies tòxiques per eliminar-les, eventualment per transformar-les. Anava a estudiar el punt, amb la pobresa de mitjans que significava l'època, i els ben minsos de la càtedra de Fisiologia de la Facultat de Barcelona d'aquells anys.

Com pensaven els fisiòlegs, aleshores, sobre aquests problemes?

L'escola alemanya sostenia que l'hemoglobina es transformava en urobilina en la sang mateixa; un altre grup d'investigadors creien que això passava en els teixits. Sigui com sigui, la transformació era extrahepàtica; el fetge solament eliminava el subproducte, i no tenia altre paper especial.

Els francesos, amb Hayem com a cap visible, sostenien que la urobilina era un pigment anormal, incompletament elaborat. És clàssica la definició: «la urobilina és el pigment del fetge malalt», que durant tants

d'anys ha estat vàlida, i, en certa manera, encara ho és. Un fetge *malalt* s'atura a mig camí en la transformació de l'hemoglobina en bilirubina; i el pigment incompletament elaborat és la urobilina. La part inadequada de l'elaboració correspon al fetge.

Un petit grup d'investigadors, sense demostració objectiva, creia que la producció d'urobilina corresponia al mateix ronyó; cosa absolutament equivocada, en la qual no insistirem.

Així, doncs, la urobilina, pigment fabricat en els teixits o en la sang mateixa, o mig fabricat pel fetge, en ésser eliminada per l'orina demostrava que la cèlula hepàtica estava malalta.

APORTACIÓ DE PI I SUNYER

El nostre fisiòleg considera aquest pigment d'una manera molt diferent i —com sempre— des d'un angle molt més gran i d'un horitzó més ampli. Per a ell, els productes de desintegració de l'hemoglobina, que sense cap dubte són els precursors de la bilirubina i la urobilina, són desintegrats en molts diversos teixits; i els productes de desintegració són *fixats pel fetge*, que els transformarà en bilirubina i els eliminarà. La funció biligènica és part de l'antitòxia general. Si el fetge està malalt, no podrà fixar-los suficientment: restaran a la sang i seran eliminats pel ronyó, entre ells la urobilina.

La funció fixadora del fetge ja s'havia demostrat per diversos productes («el fetge protegeix contra tot el que arriba per la vena porta») i per colorants; l'originalitat de Pi i Sunyer és de demostrar que la fixació enclou *els derivats de l'hemoglobina*. Quan el fetge no fixa bé els productes intermedis (i no es coneixia el sistema reticuloendotelial, integrat molts anys més tard per Aschoff), aquests resten a la sang i passen als teixits, on són transformats en urobilina. Aquesta, molt difusible, és eliminada pel ronyó, perquè els teixits no poden donar abast.

La urobilina, doncs, seria el pigment del fetge malalt, però no pas com volia Hayem, per elaboració incompleta, sinó per fixació imperfecta. El pas dels derivats de l'hemoglobina fins a urobilina era un veritable mecanisme de defensa —com ho era la fixació pel fetge. En la producció d'urobilinúria, en l'aparició del «pigment del fetge malalt» a l'orina intervenien tres factors: 1) insuficiència hepàtica; 2) permeabilitat renal, i 3) acció reductora general dels teixits, transformadora dels pigments en urobilina.

PLA DE TREBALL

Pi i Sunyer no disposava de grans mitjans, que, d'altra banda, en aquella època tampoc no permetien estudis a fons d'aquests problemes. Però sí que podia planejar un estudi experimental per a ratificar la seva teoria. Per això es proposava d'emprar un derivat de l'hemoglobina, i de veure si el fetge normal el fixava i el fetge insuficient el deixava passar per ésser eliminat per l'orina.

Trià l'hematoporfirina, isòmer de l'hemoglobina, perquè era la que més fàcilment podia preparar. Amb sang tractada per sulfúric, i després de recollir el producte amb alcohol etílic, preparà una solució d'hematoporfirina a l'1,5 per 100, en alcohol de 30 per 100.

Injectant a un gos sa 20 ml d'aquesta solució, no surt res per l'orina (estudiada amb espectroscopi, com acabava d'ensenyar Hoppe-Seyler).

Es tractava de veure si suprimint el fetge, o fent-lo insuficient, l'hematoporfirina sortia per l'orina. Suprimir el fetge era, al començament de segle, una feina superior a les forces humanes; havien de passar molts anys fins que Mann i Magath arribessin a fer viure algunes hores els animals sense fetge. De tota manera, Pi i Sunyer ho intentà, però les dificultats foren massa; aleshores es decidí a lesionar químicament i selectivament el fetge emprant fòsfor; en dosi de 0,1 g al dia, barrejat amb aliment, en unes dues setmanes obtenia degeneració hepàtica intensa, corroborada per la histologia. Aleshores repetia la injecció d'hematoporfirina —i aquesta sortia per l'orina.

D'aquesta manera la hipòtesi de Pi i Sunyer es confirmava: l'hematoporfirina sortia per l'orina quan el fetge estava malalt.

Quan la insuficiència hepàtica s'acompanyava d'insuficiència renal, l'hematoporfirina (com els altres productes intermedis del metabolisme de l'hemoglobina) era reduïda a molts llocs de l'economia («en els teixits», deien aleshores) i es feia urobilina, que s'eliminava fàcilment per l'orina, ja que era molt difusible. Pi i Sunyer confirmava el paper del fetge en una experiència *in vitro*, per la qual també s'avançava al seu temps (avui, això no ens impressiona, però seixanta anys enrera era molt notable): posant solució d'hematoporfirina i fetge aixafat a l'estufa, el pigment desapareixia del medi líquid on es produïa la reacció fixadora (i transformadora).

* * *

Què pensem avui del tema estudiat per Pi i Sunyer? Avui sabem moltes coses que aleshores no podien demostrar-se, perquè la riquesa de mitjans disponibles ens permet de marcar les molècules, seguir-les, mesu-

rar-les, i amb seguretat identificar-les. Però si els detalls són molts, la síntesi del problema, la integració del problema, és la que sospità i demostrà Pi i Sunyer.

Avui sabem amb certesa ^{4, 5} que l'hemoglobina se separa en un component pròtid (globina) i l'element prostètic, la porfirina tetrapirròlica hem. El sistema reticuloendotelial trenca el nucli tetrapirròlic i en fa una cadena llarga: la coeglobina; aquesta, perdent el ferro i modificant-se lleugerament, passa a bilirubina.

Aquest procés, com pensava Pi i Sunyer, té lloc als teixits, és a dir, als teixits que avui sabem que estan encarregats de separar el ferro i la proteïna de la molècula hemoglobínica. L'hemobilirubina és soluble en els lípids, i com a tal passa al plasma sanguini; s'uneix a globulines, i per això no surt pel ronyó en circumstàncies normals. En el fetge, la bilirubina-globulina es conjuga amb l'àcid glucurònic i forma mono i diglucuronats solubles en aigua, que donen la reacció directa de van den Bergh i poden sortir per l'orina. Aquests mateixos glucuronats passen al budell, on, per acció de la flora, es transformen en estercobilinogen, isòmer de l'urobilinogen. L'estercobilinogen és absorbit, passa a la porta, i el fetge en part el fixa, en part el retorna al budell per la bilis, però pot sortir pel ronyó: la femta normal té de 20 a 200 mg d'estercobilinogen (que, oxidat, fa estercobilina) dins les vint-i-quatre hores; l'orina normal, uns 4 mg.

* * *

Pi i Sunyer fou un precursor, i amb els mitjans de què disposava deixà establerta la base d'estudis que molts anys més tard serien acceptats unànimement.

Els treballs de van den Bergh, que establiren les dues bilirubines (directa, que ha passat pel fetge, indirecta, que no l'ha travessat) són del 1916. La demostració del paper de fixació del sistema reticuloendotelial d'Aschoff és de la tercera dècada del segle; la «fixació» dels temps de Pi i Sunyer era «l'aclariment» de van Slyke i col·laboradors, concepte creat pel mateix temps.

El 1927, Eilbott ⁶ crea la seva prova de suficiència hepàtica, que consisteix a donar bilirubina per via endovenosa i observar si és retinguda pel fetge o si segueix la sang. Constitueix *the most single sensitive test of all*. Poc temps abans, Rosenthal establí la seva prova de la bromosulfaleïna: un fetge sa reté el pigment; un fetge malalt el deixa al sèrum sanguini. Feia molt poc temps que Delprat ho havia també demostrat amb el rosa de Bengala. Però Pi i Sunyer, molts anys abans, havia assenyalat la importància de la funció *fixadora* del fetge.

Han passat molts anys més; recentment, aquella idea de Pi i Sunyer no ha fet sinó afermar-se. Watson, el 1957, deia que la urobilinúria no era pas per excés de formació del pigment, sinó per fixació hepàtica insuficient. El 1957, Bodansky,⁶ parlant de la intensa urobilinúria dels malalts amb processos hepàtics difusos, deia: «Hem d'admetre que l'urobilinogen format al budell és absorbit per la porta, i la fixació i l'elaboració pel fetge és inadequada; per això surt amb l'orina».

Aquest any 1965, a «Medical Clinics of North America», Levine i col·laboradors⁸, a propòsit de l'eritroblastosi i l'acció tòxica dels derivats de l'hemoglobina sobre els nuclis cerebrals, escriuen que... «la capacitat del fetge per a "destoxicar" (el pigment)... està disminuïda en el lactant, més encara en el prematur». Es tracta, doncs, d'una funció inherent i essencial del fetge, com preveia Pi i Sunyer fa seixanta anys.

A la pàg. 23 de l'article que ens ocupa, explicant com imaginava la desintegració de l'hemoglobina, deia que: «se separan la parte proteínica y la prostética; la primera es arrastrada al *torbellino catabólico* (el subratllat és nostre) y evoluciona o degenera como lo hace toda albúmina o toda globulina». Havien de passar molts anys fins que es parlés del «fons metabòlic comú», el *pool* del anglo-saxons. Aquesta és una d'aquelles frases que es troben en els treballs de Pi i Sunyer que sobtadament brillen, com sortint del context, amb llum pròpia i corprenedora.

«El hígado produce urea porque trabaja, pero no trabaja para producir urea.» Més enllà diu: «Lo fisiológico y lo patológico, aquí como en todo, difieren únicamente en cantidad». Si una frase és plena de doctrina, si representa una veritat com la relativitat en Física o el sistema periòdic en Química, és aquesta. Fixem-nos bé en això: Fisiologia i Patologia són una mateixa cosa. Avui ningú no s'atreveria a negar-ho. Abans de Pi i Sunyer més d'un biòleg —recordeu Claude Bernard— havia pensat el mateix (Grasset, per exemple). Però l'expressió i el fet de dedicar-li tota una vida corresponen a Pi i Sunyer.

Amb la seva tesi i amb el treball que comentem, August Pi i Sunyer inicià la sèrie de treballs que havien de convertir-lo en un dels fisiòlegs més respectats i més profunds del nostre segle. Pasteur havia dit: «Un fet isolat més aviat destorba que contribueix a l'avenç científic». Un fet tan petit com és la retenció de l'hematoporfirina pel fetge, aparentment sense transcendència, portava ja en ell l'essencial del pensament del nostre home: la integritat de les funcions corporals, amb el fi comú de perpetuació i persistència; la unitat funcional, la unitat bioquímica que és la vida.

BIBLIOGRAFIA

1. A. PI I SUNYER. *La vida anaerobia*. Tesis doctoral, publicada a «Gaceta Médica Catalana», pàgs. 15-112, Barcelona, 1901.
2. PI I SUNYER, A. *Digestión de las levaduras*. «Boletín de la Soc. Esp. de Hist. Nat», pàgs. 241-246. Madrid, 1902.
3. PI I SUNYER, A., i RAVENTÓS, A. *Peligros inmediatos de la inyección analgesiante intrarraquídea*. «Rev. Iberoamer. de Cienc. Méd.», pàgs. 419-438. Madrid, 1901.
4. SCHLACHTER, D. *Formation and excretion of bilirubin*. «The Med. Clin. of North Amer.», pàgs. 621-628 (1963).
5. H. A. HARPER. «Physiological Chemistry», pàgs. 46-60. Lange, Los Altos, 1961.
6. M. BODANSKY i O. BODANSKY. «Biochemistry of Disease», pàg 409. The Macmillan Co. New York, 1957.
7. WATSON, S. M. *Some challenging aspects of hemoglobin metabolism*. «Ann. Int. Med.», 47: 611 (1957).
8. LEVINE, PH., i POLLACK, W. *Estudios sobre inmunología de la eritroblastosis*. «Clín. Med. N. Amer.», pàg. 1565 (1965).

ANTITÒXIA RENAL

pel doctor

JORDI FOLCH I PI

Professor de Neuroquímica a la
Harvard Medical School, Boston, U.S.A.

El treball d'August Pi i Sunyer sobre aquest tema fou portat a cap quan era professor a la Facultat de Medicina de Sevilla. Fou durant els anys 1904 i 1905, i els resultats foren publicats en els *Comptes rendus de la Société de Biologie*. Articles de revista i de síntesi, foren publicats en castellà, francès i alemany. El 1917, quan ja estava a Barcelona, hi féu algunes observacions complementàries en col·laboració amb Jesús M. Bellido. En resum, aquest treball de Pi i Sunyer representa solament una part menor de la seva obra, una part delimitada en objectiu i en temps; es tracta d'un «apart» en la seva activitat científica, com una mena de *detour* en el camí de la seva vida professional. Potser precisament per aquest caràcter un xic aïllat i circumscrit, aquest treball il·lustra d'una manera vívida l'envergadura dels interessos i l'ampla visió que August Pi i Sunyer té en els seus estudis de biologia humana. És un treball derivat d'amples conceptes, executat correctament malgrat la manca de mitjans, i interpretat d'una manera crítica.

Abans de descriure en detall els estudis renals d'August Pi i Sunyer, val la pena d'intentar de situar-nos en la perspectiva de l'època. Al començament de segle, les malalties renals eren molt corrents, i la mortalitat, elevada. La urèmia era la causa de mort de moltes malalties, i nombroses dones morien d'eclàmpsia. Poc se sabia sobre la causa dels trastorns renals, i poc era el que l'arsenal terapèutic del temps oferia al metge consciencios. Així, doncs, per a Pi i Sunyer, jove, entusiasta, la decisió d'estudiar la funció renal en la urèmia indica la consciència de la importància del problema per a la humanitat sofrent.

El moment també és propici per a entrar en aquest camp d'investigació. En efecte: Brown-Séquard¹ acaba tot recentment de descobrir les secrecions internes, i de formular la doctrina endocrina. Això representa una veritable evolució, destinada a canviar molts conceptes fonamentals i a crear tota una nova terapèutica: l'opoteràpia. Aquesta opoteràpia és aplicada universalment d'una manera purament pragmàtica. Això correspon a la manca d'informació concreta sobre la naturalesa dels factors actius en secrecions endocrines. En l'entusiasme d'una idea nova hom suposa que un extret de teixit, un extret preparat de qualsevol manera, conserva les virtuts del

teixit d'origen; per via oral, o per injecció, aquest extret prendrà el lloc del teixit en mal funcionament, i el substituirà. És l'època dels extrems glicerinats totals. Amb total justificació, biòlegs, fisiòlegs i metges s'aboquen en el camp obert per Brown-Séguard, i cada òrgan és estudiat per possibles secrecions internes amb el doble objectiu d'explicar la funció de l'òrgan i d'obtenir extrems actius que permetin la correcció de mal funcionament per terapèutica substitutiva.

August Pi i Sunyer no és el primer a emprendre aquest camí. Quan el pren, ja hi ha una massa considerable d'observacions acumulades pels qui el precediren. Aquestes observacions havien donat, com a resultat, l'adopció de l'opoteràpia renal, en forma d'extrems de teixit renal que s'administraven en diverses malalties renals i que es consideraven eficaces. Pi i Sunyer resumeix aquest estat de coses al començament d'un article de síntesi en la «Revue de Thérapeutique Médico-Chirurgicale». «C'est déjà un fait d'observation vulgaire que l'usage des préparations opothérapiques rénales dans les maladies aiguës des reins, avec diurèse insuffisante, produit des effets diurétiques. On observe souvent d'abondantes crises urinaires après quelques jours d'une oligurie plus ou moins intense. Tous les auteurs qui se sont occupés des applications opothérapiques, rénales, Dieulafoy, Teissier et Frankel, Gilbert, Bozollo, Fawuella, Dubois, Renautt et Choupin ont indiqué que les préparations actives de rein, différentes selon les auteurs, sont presque toujours la cause d'une polyurie compensatrice de l'imperméabilité rénale existant avant le traitement. L'action diurétique des préparations opothérapiques est donc universellement reconnue».³

Treball experimental. — Aquest era l'estat de coses al moment que August Pi i Sunyer començà el seu treball experimental sobre la funció renal en la urèmia. Abans de començar-lo s'ha preparat amb molta cura, s'ha familiaritzat amb la bibliografia pertinent al tema, l'ha analitzada críticament: està al corrent. No s'acontenta d'acceptar a ulls clucs les observacions de francesos i alemanys de prestigi, sinó que inicia experiments encaminats a demostrar la lesió fisiològica bàsica en la urèmia. Això ho estudia produint un «model d'urèmia», com diríem avui, pel procediment de nefrectomia doble en el gos. Observa que el sèrum sanguini d'aquest gos nefrectomitzat produeix oligúria en gossos normals. Un macerat de coàgul de sang urèmica produeix una oligúria similar. Finalment, posa un gos normal en circulació encreuada amb un gos amb nefrectomia doble, per uns quants minuts, i observa que sempre es produeix oligúria en el gos normal. Observa també que l'oligúria va acompanyada d'albuminúria.

Publica aquests resultats el 6 de maig de 1905 en els *Comptes rendus* de la Societat de Biologia.³

Continua treballant. Havent establert l'acció oligúrica de la sang urèmica, acció que atribueix a la presència en la sang urèmica de substàncies inhibidores de la secreció renal, troba tot seguit que un extret salí de ronyó normal suprimeix en part l'oligúria. L'extret glicèric de ronyó autolitzat és encara més efectiu. Aquests extrems no suprimeixen l'albuminúria produïda per la sang urèmica. Això no el sorprèn perquè ha observat que l'albuminúria és produïda tant per la injecció de sang urèmica com per la injecció de sang normal. En d'altres termes: l'albuminúria no és un efecte específic de la sang urèmica, sinó de la injecció de sang, urèmica o normal, Així, doncs, no fóra d'esperar que un extret que corregeix específicament l'acció nociva de la sang urèmica corregeixi un efecte no específic de sang qual-sevol.

Publica aquests resultats el 9 de juliol en els *Comptes rendus*.⁴

El treball continua. Determina la pressió arterial, abans, durant i després de la injecció de sang urèmica i estableix que no hi ha acció directa sobre la pressió sanguínia, i que l'efecte oligúric de la sang urèmica és degut a una acció directa sobre l'epiteli renal. Diu que no havia determinat la pressió arterial en els experiments anteriors per manca de l'instrumental necessari.

Publica aquestes observacions el 13 de gener de 1906 en els *Comptes rendus*.⁵

Aquestes són les observacions bàsiques, clàssiques d'August Pi i Sunyer sobre la funció renal en la urèmia. El treball continua, però és en to menor. Es confirmen i es precisen les observacions originals. Per exemple: troba que la sang de gos amb urèmia lleugera (dotze hores després de la nefrectomia doble) té acció diürètica, i que amb l'accentuació de la síndrome urèmica (quaranta-vuit hores després de la nefrectomia doble) aquesta acció diürètica s'esvaeix i canvia en l'acció inhibidora de la secreció renal. Interpreta aquest resultat amb el concepte de la defensa innata de la cèl·lula renal contra les substàncies nocives, defenses que són finalment vençudes per la massa de substàncies tòxiques. Estudia el ronyó aïllat i determina la secreció urinària de cada ronyó per separat.⁶

De la publicació detallada de tot aquest treball hom pot veure que es tracta d'estudis ben fets, amb controls rigorosos, amb un ús imaginatiu dels mètodes, i amb un rigor experimental que fóra difícil de sobrepassar. Solament l'entusiasme del jove fisiòleg féu possible l'execució d'aquestes sèries experimentals que res no tenien a envejar als treballs coetanis dels europeus més prestigiosos. I tot això fet amb mitjans limitadíssims. Els diferents punts d'investigació són atacats per experiments ben planejats i ben executats. Es veu clarament l'alt grau d'excel·lència que August Pi i Sunyer havia assolit en els primers anys de la seva vida professional.

Importància d'aquest treball. — El treball d'August Pi i Sunyer sobre el ronyó en la urèmia només es pot avaluar en relació amb el seu temps. Quan el fisiòleg català entra en la qüestió, el camp és ja dominat per la hipòtesi de la secreció interna del ronyó, basada sobre el treball de Brown-Séquard i Arsonval,⁷ i els seus seguidors. Aquesta hipòtesi havia estat deduïda de les observacions que els animals amb nefrectomia doble sobreviuen menys de temps que els animals amb lligadura ureteral doble, i que extrets renals, i àdhuc la sang renal emergent, contrarestaven, fins a un cert punt, l'efecte de la nefrectomia. Això s'explicava en termes d'una secreció interna renal que tenia una funció protectora contra la urèmia. D'acord amb aquesta interpretació, Brown-Séquard postula la secreció interna del ronyó.

August Pi i Sunyer estava al corrent d'aquestes idees. Amb mètode, estudià els diversos aspectes del problema, i la seva primera contribució fou la demostració que la sang urèmica tenia una acció inhibidora sobre la secreció urinària. Aquesta inhibició es podia explicar més lògicament en termes d'una acció tòxica que no pas en termes de l'absència d'una secreció interna en els animals urèmics. L'observació següent de la neutralització d'aquesta inhibició per extrets de ronyó normal fou el corollari lògic de la teoria tòxica de la urèmia; la demostració definitiva d'una acció tòxica és donada pels experiments de circulació encreuada.

No hi ha cap dubte que el treball de Pi i Sunyer fou d'una gran importància en l'abandonament final de la teoria de la secreció interna del teixit renal en relació amb la urèmia.

Cal recalcar aquest punt. Es tracta de funció endocrina en relació amb la urèmia, no pas de la secreció interna del ronyó com a element regulador de la pressió sanguínia, que fou descoberta per Houssay i la seva escola trenta anys més tard.

A més d'aquest valor que en podríem dir purament científic, les observacions de Pi i Sunyer demostren la importància de la interdependència del ronyó amb els altres òrgans. El concepte de la destoxificació de la sang prèviament a la secreció de l'orina és un concepte essencialment correcte, en avenç dels coneixements del temps. Pi i Sunyer parlà de metabolisme i d'acció cel·lular en termes necessàriament vagues per la simple raó que no se sabia encara res de precís sobre el problema. És ben clar que el seu punt de vista d'atribuir al teixit renal una funció més complexa que la simple secreció d'orina està d'acord amb els conceptes actuals.

Intentar d'avaluar amb més detall la importància d'aquests treballs és impossible. En part això és degut al fet que Pi i Sunyer no continuà treballant sobre el problema amb la concentració dels anys 1904 i 1905. És possible que abandonés el problema perquè havia avançat tant com li era possible i que el progrés ulterior depenia de coneixements sobre la bioquímica cel·lular que aleshores encara no es tenien.

Si és difícil d'avaluar aquest treball en termes científics actuals, és encara més difícil d'avaluar concretament la importància que hagi pogut tenir en l'evolució de l'escola fisiològica de Barcelona. En primer lloc, el treball de Pi i Sunyer sobre la funció renal no fou continuat sinó en forma esporàdica, perquè el problema bàsic de la urèmia fou atacat per altres camins, i la condició urèmica fou paliada o guarida per terapèutiques derivades d'estudis molt diferents dels que hem discutit en aquest text. Aquesta falta de continuïtat no permeté la creació d'una escola de nefrologia. Els conceptes de Pi i Sunyer foren incorporats en el cos de doctrina posterior, però solament com a part de doctrina general, no pas en forma detallada.

Potser el valor més gran d'aquests estudis és el d'exemple. La qualitat de les investigacions, tant conceptual com tècnica, establí unes normes de competència que continuaran a través de tot el treball de l'escola barcelonina de fisiologia. Posen Pi i Sunyer en figura de metge científic. Partint d'observacions clíniques, però no satisfet per l'evidència clínica escarida, necessàriament anecdòtica, difícil de controlar, planteja el problema en termes susceptibles d'estudi per via experimental, i procedeix a planejar experiments que donaran respostes clares a les preguntes de l'investigador: és el tipus d'investigació clínica que ha donat alguns dels èxits més ressonants de la medicina moderna.

És en aquest exemple, en la inspiració que dona, en el camí que assenyalava, que resideix el valor més efectiu d'aquests primers treballs d'August Pi i Sunyer.

BIBLIOGRAFIA

1. BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL. *Recherches sur les extraits liquides déparés des glandes et d'autres parts de l'organisme*, «Archives de Physiologie», 1891, pàg. 426.
2. A. PI I SUNYER. *Les effets des extraits de rein sur la dépuratión urinaire*, «Revue de Thérapeutique Médico-Chirurgicales», LXXII, pàg. 327 (1905).
3. A. PI I SUNYER. *Sur l'action inhibitoire du sang urémique sur la sécrétion urinaire*, «C. R. de la Société de Biologie», LVIII, pàgs. 775-778 (1905). «Gaceta Médica Catalana», XXVIII, pàg. 417.
4. A. PI I SUNYER. *Sur l'action antitoxique des sucs de rein contre l'inhibition glandulaire rénale par le sang urémique*, «C. R. de la Société de Biologie», LIX, pàg. 274 (1905). «Gaceta Médica Catalana», XXVIII, pàg. 420 (1905).
5. A. PI I SUNYER. *Défaut de l'action du sang urémique sur la pression artérielle*, «C. R. de la Société de Biologie», LX, pàg. 85 (1906).
6. A. PI I SUNYER i J. M. BELLIDO. *Demonstració gráfica dels efectes renals de la sang urèmica*, «Treballs de la Societat de Biologia», V, pàgs. 81-83 (1917).
7. BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL, «C. R. de l'Académie des Sciences», t. CXV, pàg. 1399, Boston, 1966.

**APUNTS SOBRE LES CARACTERÍSTIQUES DE
L'IDEARI DEL DOCTOR AUGUST PI I SUNYER
I EL SEU PARALLELISME AMB EL DE
RAMON TURRÓ**

per

RICARD VILARDOSA I CORMINAS

Llicenciat en Filosofia i Lletres

1

Si dins el camp estrictament científic Ramon Turró i August Pi i Sunyer ens ofereixen un evident parallelisme, no és menys cert que, moguts ambdós per una similar actitud heurística i didàctica, aquest també es perllonga en llur visió de la filosofia.

Tres raons poden justificar la nostra asserció anterior. La primera pot ésser motivada per l'habitual dedicació a qüestions filosòfiques, i partint d'una determinada orientació, dels nostres homes de ciència; alternar la pròpia especialitat científica, preferentment la medicina, amb la filosofia és un fenomen freqüent al segle XIX, estimulat per dissemblants factors, com l'hipocratism, l'ensenyança filosòfica en la formació mèdica, el coneixement dels nous corrents ideològics i la tasca de les Acadèmies de Medicina, ¹ caracteritzat generalment per una tendència empirista, que obliga el pensament a prendre una estructura i una coherència semblants a la necessària per les matemàtiques o els treballs de laboratori, i d'àmbit reduït.²

La segona podria ésser determinada pel mestratge de Ramon Turró en la tasca intel·lectual d'August Pi i Sunyer, deixeble seu en moltes activitats, com les que portà a terme a l'Institut de Fisiologia i a la Societat de Biologia.

La tercera raó que podria fonamentar llur activitat comuna seria causada per la situació de l'home de ciència que ha obtingut unes conclusions útils al pensament humà i es limita a exposar-les.³ I creiem que, en el cas present, aquesta raó és la de més pes, majorment quan és el resultat d'un conreu seriós i sistemàtic de problemes específics.

2

No haurà sobtat ningú que ens referíssim a ideari filosòfic respecte al primer, perquè la seva obra en aquest sentit és ben coneguda de tothom; amb tot, si observem la seva trajectòria intel·lectual, constatarem que des-

prés d'un primer període de polèmica i de sospesament, que acaba el 1883, quan el doctor Jaume Pi i Sunyer guanya la càtedra de Patologia General de la Facultat de Medicina de Barcelona, i s'associa a les seves activitats, Turró es converteix en un investigador que s'especialitza en els estudis de caràcter biològic, que el portaran gradualment, cada vegada més sovint, a partir del 1909, i en un tercer període, a examinar problemes d'índole filosòfica, fins a tal punt que es convertirà en un dels seus més destacats conreadors.⁴

No s'esdevé pas així en allò que pertoca al doctor August Pi i Sunyer, que en aquest sentit és gairebé desconegut, però les circumstàncies són similars, i, bé que el seu fort és sempre la fisiologia, la natura d'alguns dels seus treballs ens permet d'incloure'l dins el grup de metges filòsofs del nostre temps; recordem *El problema clínico*,⁵ *Crítica d'un llibre de G. Pittaluga*,⁶ *La unidad funcional*,⁷ *Los mecanismos de la correlación fisiológica*,⁸ *El hambre de los pueblos*,⁹ *Los fundamentos de la fisiología*,¹⁰ o, especialment, *Filosofia i ciència experimental*,¹¹ etc. Ell mateix ens fonamenta la seva actitud en dir-nos: «L'home de ciència que no es tanca en la contemplació del fenomen sense relacionar-lo ni treure conseqüències d'aquestes relacions, fa filosofia de primera classe».¹²

3

Les observacions fetes anteriorment ens porten tot seguit a l'anàlisi de llur propedèutica: l'abast de les relacions entre ciència i filosofia i la interpretació d'aquesta última.

Segons Turró, no hi ha discrepància entre ciència i filosofia, perquè ambdues tenen com a fonament comú la realitat externa, l'objectivitat; la filosofia serà un tipus determinat de ciència: coneixement del que és general, ametafísica, asistemàtica, però constructiva i, sobretot, crítica; pel seu contingut es converteix, doncs, en doctrina del coneixement i en metodologia científica.¹³

Per la seva part, el doctor August Pi i Sunyer, situant-se en la línia turroniana d'acceptació de la realitat externa, fa observar que aquesta presenta aparença diversa segons el criteri que s'hagi escollit: objectiu o subjectiu. «Sols una anàlisi profunda i exacta pot superar aquesta aparent oposició. Passar del subjecte a l'objecte o de l'objecte al subjecte, fondre els dos termes en una síntesi superior, possiblement no serà mai donat a l'home, però cada vegada veurem menys justificada l'oposició i més lligats els dos elements.»¹⁴

Mitjançant un exemple pràctic,¹⁵ intenta de plantejar el problema de les relacions entre ciència i filosofia, tractant de passar de l'immediat

concret al mediat abstracte: «Hauríem de veure com per l'acció de la insulina desapareix o baixa la glucosúria, conseqüència de la disminució de quantitat de glucosa a la sang. Com aquesta depressió glucèmica ve d'una més fàcil recuperació, reedificació del glucogen (midó animal) en els teixits i simultàniament també d'una més fàcil combustió de la glucosa. Això ens portaria a considerar com aquesta combustió és una oxidació; com aquesta és un transport electrònic. I així, de graó en graó, com Berkeley, arribaríem a la discussió dels conceptes més generals. En parlar d'electrons, en efecte, entrariem en l'anàlisi de les doctrines de la constitució de la matèria, i de seguida ens preocuparien les nocions de substància, d'espai, de temps, de causalitat, és a dir, la discussió de problemes específicament filosòfics.»¹⁶

Consegüentment, cal establir un enllaç íntim entre allò que és filosòfic i allò que és científic, perquè en acceptar la unitat del pensament humà, l'experiència i la raó són llurs fonaments, i així signifiquen activitats intel·lectuals successives i complementàries.

La filosofia és, dins el seu camp, un estudi integral vers una síntesi i una concepció de l'univers; «inclou els estudis concernents a l'esperit i els concernents als objectes, per damunt de l'antítesi subjecte-objecte, en tant que l'objecte mostra els seus caràcters per virtut d'operacions sensorials i intel·lectuals, i que l'esperit no pot treballar damunt del buit, sense la concurrència d'una realitat;»¹⁷ dissemblants criteris filosòfics estan d'acord en aquest punt, però, tenint en compte l'evolució del contingut de la filosofia i la importància que han adquirit les ciències particulars, caldrà fer destacar un nou aspecte: el crític, del qual tindrem ocasió de parlar més endavant.

Ara: dos perills amenacen constantment. Un és de portar a terme grans construccions doctrinals, bastir sistemes que es justifiquen gairebé exclusivament pel criteri d'autoritat o per un esperit dogmàtic; la tendència a la sistematització és perjudicial a qualsevol tasca intel·lectual i tan perniciosa com la manca de tota activitat.¹⁸ El segon perill és l'apellació a solucions metafísiques per a explicar-se problemes que els mètodes científics no han pogut esbrinar, i molt sovint és una constant de l'actitud anterior. Pi i Sunyer, com Turró, nega el caire metafísic, especialment en les ciències experimentals; distingirà, així i tot, una possibilitat que justifiqui aquell tipus d'explicació. És cert, ens dirà, que «mentre hi hagi curiosos que pensin, als quals inquietin els misteris del món, hi haurà per fortuna homes de ciència i hi haurà filòsofs i metafísics, i més n'hi haurà com més nombroses i més amples siguin les finestres obertes a l'obscuritat del cognoscible»,¹⁹ però una tal possibilitat és acceptable, provisionalment algunes vegades i definitivament d'altres, en la filosofia, en el ben entès que, com diu el mateix Pi i Sunyer, «mai la intel·ligència de l'home no es resig-

na al desconeixement. Llavors es constitueixen els problemes metafísics, sobre els quals especula la raó i que no pot resoldre mitjançant els instruments de què disposa per a l'exploració de la realitat, del món exterior i interior —els sentits i la raó mateixa— i d'aquesta manera crea els motllos lògics dintre els quals, temps a venir, inclourà, o intentarà incloure, el coneixement objectiu».²⁰

4

Ramon Turró, no essent un erudit, esmerça algunes de les seves pàgines a historiar el desenvolupament del pensament filosòfic; per la seva part, una tasca semblant farà el doctor August Pi i Sunyer.

La visió del primer és molt simplificada, potser excessiva. Formen la línia realista, segons ell, els grecs, els escolàstics, els empiristes, els neoescolàstics, Balmes, etc.; són els qui, en general, s'apropen més a les característiques de llur propi ideari; en contraposició hi ha els qui porten l'etiqueta d'idealistes o subjectivistes: cartesians, kantians, neokantians, etc., i que estan allunyats de l'exigència rigorosa de la ciència, de l'esperit del mètode d'observació i d'experimentació.

La interpretació d'August Pi i Sunyer és similar, bé que més limitada. Afirmarà que una part del contingut de la filosofia, com ha estat dit abans, genèricament correspon a un conjunt de conceptes abstractes de conceptes científics, i aquests són un nou instrument per al desenvolupament dels altres. Aquest tipus de filosofia ha estat qualificat de natural o anomenat filosofia de les ciències, i amb ella està d'acord un Aristòtil, els escolàstics, un Bacon o un Ampère.

És cert que sovint hom ha seguit un camí invers: «del que és general prenent deduir-ne el particular»,²¹ s'ha oposat l'actitud idealista, subjectivisme i apriorisme, a la realista; però ni les deficiències en tot ordre de coneixements, que semblarien justificar l'explicació del món per la idea, no poden canviar el fet de la unitat del pensament humà, que es desenvolupa segons la successió: «coneixement vulgar, coneixement científic, coneixement filosòfic, en una progressió i alhora amb una influència ascendents: el coneixement i el mètode filosòfic permetent la crítica del coneixement científic i del coneixement en general, i el coneixement i el mètode científic condicionant el coneixement vulgar».²²



5

Quan el doctor Pi i Sunyer es pregunta: «Què coneix el subjecte, i com ho coneix?»,²³ planteja el problema filosòfic central dins el seu ideari, com també ho era en el de Ramon Turró, que, seguint una orientació positiva, fonamentà en l'experiència l'adquisició de la realitat per part del subjecte.

El procés té el seu punt de partida en el concepte d'unitat funcional,²⁴ que, recolzant en un conjunt d'experiències i de coneixements d'ordre fisiològic i anatòmic, intenta d'establir el tipus de relacions entre el subjecte i el seu medi; si és cert que els vivents són influïts pel medi, per llur part ells reaccionen «sobre el mateix, vivent pel medi i malgrat el medi».²⁵ I tractant-se de l'home, cal tenir en compte que l'obtenció de la realitat ve gràcies a un procés d'individualització que, a part les dades sensorials externes, respon a un sentit de la utilitat: de coneixement, de classificació, d'ús, que en últim terme es tradueix «en actes de consciència, i la reacció en actes voluntaris»,²⁶ en un coneixement que permet «la reacció coneguda, volguda, la selecció més segura entre diferents possibles solucions».²⁷

Ara: tenint present que allò que és psíquic ha d'explicar-se per la fisiologia en primer terme, no es pot identificar allò que és psíquic com a fenomen exclusivament conscient, cal ampliar el seu camp, anar més enllà, arribar al que és fisiològic. «No se trata», afirma Pi i Sunyer, referint-se als fenòmens fisiològics i psíquics, «de dos fenómenos paralelos ni de dos fenómenos consecutivos, que resultarían de delimitación imposible: es un solo y mismo proceso que se manifiesta a la vez, según el punto de vista desde que se observe, por variaciones objetivas y por fenómenos subjetivos. Proceso neuropsíquico en los animales, dotados de sistema nervioso y biopsíquico en los que de éste carecen. Aun en los animales más diferenciados y perfectos empiezan estos fenómenos por ser en lo profundo biopsíquicos, para pasar a actos nerviosos y en último término al acto de conciencia»;²⁸ i afegeix més endavant: «La individualidad, la personalidad es una; no existe una personalidad funcional y otra moral, intelectual. Una y otra, desde la más humilde entre las actividades fisiológicas hasta las más elevadas manifestaciones del espíritu, resultan del integral funcionamiento orgánico, uno e indisoluble.»²⁹

Si observem que la regularitat del metabolisme de l'ésser vivent queda assegurada pels mecanismes humoral i nerviós, fem esment que el primer és menys diferenciador i de menor especificitat d'acció respecte al segon, que per les seves qualitats es fa apte per a realitzar unes accions

i unes subsegüents adequacions no solament perifèriques, sinó àdhuc internes, i dóna lloc, en aquest últim cas, a la sensibilitat tròfica, que, segons Turró, i ratificat per Pi i Sunyer, és plasmàtica i entén de qualitats químiques. Hi ha una raó lògica per a comprendre que si existeixen receptors de diversos tipus per a relacionar l'organisme amb el món exterior, també n'hi ha per a establir llaços entre les diverses parts de l'organisme, mitjançant reflexos més o menys complexos i moltes vegades inconscients, bé que a vegades en no comptar el medi amb les substàncies necessàries, de graó en graó, es fa perceptible aquesta manca en la consciència, i apareix la sensació de fam o de set.³⁰ Podem afirmar, doncs, que l'origen de tot coneixement es troba en la sensibilitat tròfica, nova modalitat de l'experiència, camí per a trobar la realitat exterior, tan necessària a l'aspecte nutritiu de l'organisme.

El seu procés pot estructurar-se així: en primer lloc, l'experiència tròfica, l'aparició de les ganes de menjar, és a dir, la consciència de l'absència d'una substància; la segona, sensació externa, produïda per la imatge de la cosa que ho calma; i la tercera, sensació orgànica, resultat d'haver-se ingerit ja la substància. Apareix després la creença en la realitat i, per fi, s'objectiva la percepció externa per inducció psicomotriu, o sigui: s'estableix la connexió entre la sensació tròfica i l'exterior; s'escau, doncs, una associació que en repetir-se es transforma en una relació d'objectivitat, dit d'una altra manera, no essent altra cosa que una activitat memorativa.

Precisem, però, que l'objectivació no es dóna solament per la sensació de fam, sinó encara per les sensacions específiques que acompanyen la percepció de la cosa que la fa desaparèixer; si no fos així podrem considerar que no existeix distinció amb els animals; d'altra banda, faria innecessària la intervenció de la intel·ligència.³¹

Podem dir, per tant, que d'una manera ordenada, tenint com a base els mecanismes reguladors d'individualització, hom arriba a l'estat de consciència, en el qual s'aconsegueix el sentiment definit de la personalitat, de l'existència i del jo, últim i més alt resultat de la individualitat i de la unitat funcional. Resumint: cal afirmar que l'home que menja no és diferent del que pensa.³²

6

És fora de dubte que allò que interessà pròpiament a Ramon Turró fou l'aspecte genètic del coneixement;³³ això no obstant, podem parlar de la formulació d'un programa definit en els aspectes gnoseològic i crític, i que té les característiques següents: en primer lloc, el coneixement no és una mera assimilació; significa la representació d'una realitat extramental; s'obté per la intel·ligència o de forma discursiva, i serà, des del punt me-

tòdic, empíric o causal, mai *a priori*, i, per tant, cal sempre la presència d'un element sensible. Tocant a l'aspecte crític, cal considerar que els sentits tenen un valor indiscutible; com a conseqüència, l'experiència externa és anterior i independent a la interna; el veritable realisme, el que ja surt de les coses, ens evitarà, si seguim el camí natural de l'enteniment, una actitud escèptica o idealista; però no cal bastir sistemes; cal seguir ordenadament el procés cognoscitiu; ell compta amb mitjans suficients que surten de l'experiència sensible, i fent-se més conscients, assenyalant amb més precisió els enllaços, arriba a un ordre superior.³⁴

Paral·lelament, el doctor Pi i Sunyer —recordem el que hem citat a l'apartat 4—, fonamentant-se en el seu concepte de la psicologia i en les seves possibilitats d'estudi, amb referència a la teoria del coneixement, insistirà en el valor del punt de vista que es pren.

Si respecte a la psicologia només hi ha dues ciències: la mecànica, per l'observació objectiva, i la psicologia introspectiva, que quan no pot explicar-se els fenòmens mecànicament, ha de recórrer a les explicacions que atribueixen les seves qualitats al món exterior, en allò que es refereix a l'anàlisi del coneixement, tenint en compte que la seva condició primària és l'existència d'un subjecte que coneix i d'un objecte que és conegut, existeixen dissemblants perspectives que cal distingir abans que hom intenti de precisar les notes d'un coneixement científic, plenament crític.³⁵

Recordem una vegada més que s'han mencionat dues perspectives fonamentals. D'una banda, la posició idealista que intenta d'explicar l'objecte pel subjecte, que és condició primera, perquè l'ànima és activa i el coneixement és quelcom a què dona forma el pensament, amb la qual cosa la sensibilitat passa a ésser condició secundària, font inferior del que és cognoscible; per tant, l'ànima ha d'estar proveïda de conceptes originaris. Per consegüent, el sistema serà apriorista; per més que podem veure aquesta perspectiva segons dues direccions: des del punt de vista psicològic, que respon a condicions idèntiques a les que es donen en fisiologia i que fa que el concepte es refereixi a disposicions que es manifesten en ocasió i sota l'impuls de l'experiència; i des del punt de vista sistemàtic, la qual cosa suposa que al sistema del nostre coneixement li són posades certes condicions essencials, sense les quals ell no seria possible.³⁶

Per la seva part, el sensualisme considera com a condició primària l'objecte, essent l'ànima passiva; l'enteniment no és creador, sinó solament capaç de combinar nocions ja dades, considerant-se la sensibilitat com la base de totes les nostres representacions, i, per tant, no s'admeten conceptes originaris en el nostre psiquisme, donant així lloc a un sistema empíric.³⁷

Però queden dos sistemes eclèctics: l'aristotèlico-escolàstic, que presuposa dogmàticament l'existència real de les coses, proposa d'equiparar els

elements subjecte-objecte, assenyalant que s'estableixen relacions paral·leles, l'adequació del que coneix a la cosa coneguda, mitjançant una forma coneguda; i el kantianisme, que cerca la síntesi de l'oposició entre el món sensible quant als sentits, i el món intel·ligible quant a la raó, considerant que en el nostre esperit hi ha principis d'ordenació *a priori*, la intuïció pura, universals i necessaris, fonament de totes les intuïcions externes, degudes alhora per la matèria de la sensació i per la manera com ens afecten els objectes.³⁸

Observem, ens dirà Pi i Sunyer, que «ni les còpies de les coses en l'esperit, ni les relacions funcionals entre l'activitat d'aquest esperit i les reaccions dels sentits sobre els estímuls procedents dels objectes, no són garantia que el món percebut, comprès i relatiu, correspongui a un món real absolut, que el nostre món subjectiu sigui una imatge certa del món objectiu.»³⁹ Ara, quan hom intenta de superar el nivell del coneixement vulgar, es pregunta: «¿El que ens diuen els sentits s'aplica sense engany a un món real exterior a nosaltres?»⁴⁰ Apareix el dubte crític de mena intel·lectual que, recolzant en la seguretat pràctica que existeix una realitat objectiva, cerca la veritable ciència.

És molt cert que aquesta seguretat respecte a la realitat exterior no li ve pas de les dades sensorials, «sinó de la possibilitat de reobrar damunt d'aquella realitat, d'influir-la, de provocar l'aparició d'un determinat fenomen, de preveure la producció d'un fet, unes determinades sensacions, de sentir-se l'home amb capacitat creadora. Aquesta és la base de l'experiència.»⁴¹ I, com ha estat dit, és el resultat del procés de la pròpia percepció sensorial, perquè s'ha format una previsió organitzada, racional: fent això succeirà tal cosa; fent allò, tal altra; és a dir, en una determinada condició s'esdevindrà tal fenomen, i així s'establirà una cadena fenomènica, que, referida al subjecte, recordant el passat i preveient el futur, el porta a la possibilitat de provocar l'aparició de fets previsibles sobre un món exterior i alhora a trobar «quelcom que, encara que afecti la consciència, que es conegui pel fenomen conscient a què doni lloc, no sigui la consciència mateixa (i món exterior que es presenta també sotmès a condicions determinades i determinables), ha de concloure naturalment que tot allò que respon a una causalitat, que es pot comparar i referir a la causalitat subjectiva, existeix realment, com existeix el propi subjecte.»⁴²

Ens encarem, doncs, amb el mètode natural: l'experimental, el qual, arrelat en les condicions fisiològiques humanes i les físiques del món, és l'únic capaç per a explorar l'univers en el qual es desenrotlla la vida. La seva història és molt significativa: acceptar les seves exigències ha estat tasca secular, i plenament no s'aconseguí fins als segles XVI i XVII, quan es constitueixen científicament la mecànica i la física, triomfant del prejudici ocasionat pel mal entès criteri d'autoritat.

El mètode està íntimament relacionat amb el concepte d'explicació, que, tant en un ordre pràctic com en un de teòric, intenta, per un mateix mecanisme, de conèixer les relacions de causalitat a fi d'obrar en conseqüència. Ara: la seva interpretació no ha estat similar en el temps. En realitat, l'esperit s'ha anat allunyant de l'explicació causal antropomòrfica per arribar a una pura descripció, les «explicacions descriptives» de Poincaré o, anant més enllà, les «relacions expressables per fórmules abstractes» de la ciència actual. Així s'ha pogut ascendir experimentalment de la interpretació dels fenòmens als conceptes generals, i, si és cert que no tot es pot provar, bé que per intuïció el filòsof pot avançar-se al científic en veritats no explicables per ara, pensem que també existeix «una intel·ligència inconscient que actua per dessota i per fora de la raó».⁴³

«Pensar és associar»;⁴⁴ una idea és una associació més o menys complexa obtinguda per la funció unificadora del jo sobre la base integradora dels centres nerviosos. «Intel·ligència és associació i, de seguida, decisió. Voluntat és intel·ligència, i és clar que actes voluntaris són actes intel·ligents.»⁴⁵

L'activitat de l'esperit és constant: indueix i dedueix, fa abstraccions cada vegada més àmplies, formula lleis, recolza en la previsió que és criteri de veritat, sempre tenint com a relació constant la raó i la realitat. «La raó coneix la realitat. Sense realitat no hi hauria coneixement, i el coneixement es fa la seva realitat, que respon, però, a les condicions objectives.»⁴⁶

Cal, de més a més, formular-nos una altra pregunta: «la imatge que ens fem del món, correspon realment a aquesta realitat objectiva?»⁴⁷ o, dit d'una altra manera: acceptada la realitat exterior, «¿aquest món és talment com ens l'ensenyen els sentits?»⁴⁸ Partim, en primer lloc, del fet que no hi ha uniformitat de percepció en els individus; indiquem també que del món ignorem moltes coses: existeixen moltes realitats que no ens afecten; per exemple, les radiacions de diversos tipus, el moviment de la terra mateix és una font de dificultats per als sentits. La superació de greus deficiències només es pot fer a través d'una activitat intel·lectual cada vegada més afinada; els sentits són solament instruments per a bastir en cada vivent el seu propi món físic i psíquic. «Si la realitat és per cada home com una atmosfera que el volta, bé es comprèn que la imatge sensorial no respongui a les veritables i totals qualitats del món real, del qual en queda una immensitat desconeguda. La nostra realitat personal és relativa; la realitat que pressentim és absoluta. Si l'home sap, sense dubte de cap mena, que hi ha un món exterior, no sap, en canvi, com és aquest món»⁴⁹.

Resumint: podem afirmar que cal no acontentar-se amb un coneixement sobre una sèrie de fets ordenadament estudiats, cal exigir «un retorn sobre aquell saber, sobre l'origen i condicions del mateix, sobre el mètode emprat, els seus límits i la seva validesa»;⁵⁰ així s'aplicarà plenament la

tècnica de la filosofia: «Pensar fort i pensar bé». ⁵¹ Objectiu que ambdós científics, Pi i Sunyer i Turró, intentaren de convertir en realitat.

7

Com Turró, August Pi i Sunyer aplica el seu criteri científic a problemes que afecten l'ètica i la societat. I, tal com hem assenyalat fins ara, el paralelisme no s'estroneja, baldament la temàtica sigui diferent.

Precisament una derivació del problema de la fam és estudiada per Pi i Sunyer partint del fet indiscutible que uneix la individualitat personal a la vida col·lectiva. «La ciencia, el conocimiento de la realidad que nos rodea y que somos nosotros mismos, es el más alto resultado de la vida, de muchas, de innumerables vidas, de la vida, en abstracto, y así la formación, la evolución de la ciencia se cumplen de igual manera que la formación y la evolución del individuo y de las sociedades.» ⁵²

Les conclusions generals que es deriven de la fam dels pobles impliquen una qüestió ètica involucrada en la dinàmica política, i solament una verídica i científica comparació entre diverses situacions de tipus sociològic i una anàlisi de les mentalitats poden donar el remei que faci moure les consciències a fi que abandonin llur actitud subjectiva i hom emprengui el veritable camí de desenvolupament social i ètic.

La inestabilitat econòmica —Pi i Sunyer es refereix a l'estat de la postguerra europea després del 1918, recollint unes idees de Keines— ⁵³ és deguda a diversos factors. Ara: si passem del valor dels queviures, en relació amb els salaris i amb llur capacitat adquisitiva, a les necessitats nutritives dels individus, cal trobar un mètode que ens permeti d'assenyalar les característiques bàsiques de la dieta nutritiva. Ens basarem en el criteri, en lloc d'altres d'utilitzats, que estudia el que menja una col·lectivitat durant un temps suficientment llarg i en condicions normals, perquè, sabent avui el mecanisme tròfic d'una manera científica, l'excés de queviures en una població no és un perill, ja que allò que és sobrer es guarda o s'utilitza en d'altres necessitats. «He aquí cómo se enlaza en lo más profundo de la vida el estado económico de las naciones con su potencia y su porvenir. Y en cada sociedad, el único criterio que puede distinguir con precisión una clase de otra, es el nutritivo; que baste o no la alimentación.» ⁵⁴

Així hom podrà dividir els grups socials en dues grans classes: els pobres, els qui no mengen, i els no pobres; i el bon sentit ens dirà que és pobre tot aquell qui no pot gaudir ni dels més elementals entre els béns de la terra: els fisiològics; «aqueu que, uncido a su trabajo o carente de trabajo, no puede llegar a subvenir sus más elementales necesidades vitales.» ⁵⁵ Per a arribar a una definició científica d'ambdues classes s'han fet càlculs

de valors absoluts respecte als ingressos bruts, però no són aquests els veritables definidors; amb exactitud és la impossibilitat de nodrir-se com cal, i aquesta deficiència prové, ensems amb l'escassetat de mitjans econòmics, de factors dissemblants, molts d'ells individuals, especialment ètics, i familiars.

Des d'aquest punt de vista el doctor Pi i Sunyer fa consideracions de caràcter concret, referint-se a dades i problemes que afecten particularment Barcelona.

8

És molt freqüent, en els pocs i breus treballs que parlen de la història del nostre pensament contemporani, de no fer esment d'una sèrie d'homes de ciència que per llur prestigi professional mereixerien més atenció per part dels erudits; el cas Pi i Sunyer, com ho és el del doctor Letamendi o el del doctor Ferran, i n'hi ha molts d'altres, són dignes d'ésser estudiats, si més no, per fer excellir llur esforç i llur tasca en matèries que moltes vegades transcendien llurs respectives especialitats; venim a dir, com va fer el doctor Serra i Hünter referint-se a Ramon Turró, que «no es repeteixi el cas de l'isolament o de la conspiració del silenci (com ha passat amb altres homes de generacions anteriors)»,⁵⁶ i creiem, tractant-se en el present treball del doctor Pi i Sunyer, i després d'haver intentat d'exposar breument i superficialment el seu ideari filosòfic, que cometriem una veritable injustícia. Tenim fe, malgrat tot, i esperem que molt aviat això que ara són quatre ratlles mal escrites, es convertirà en una obra digna d'ésser recordada.

NOTES

1. Cf.: TOMÁS CARRERAS ARTAU, *Estudios sobre médicos-filósofos españoles del siglo XIX*, Barcelona, 1952; també: JAUME SERRA I HÜNTER, *L'obra filosòfica d'en Ramon Turró*, «Revista de Catalunya», V, Barcelona, setembre-octubre, 1928, número 51, 231-233; JORDI BERRIO, *El pensament filosòfic català*, Barcelona, 1966, 81-86; J. VILAR, *La filosofía de base científica: Ramon Turró. Vida, Obra filosòfica de Turró, El pensament turronià, La Fam, Orígens del coneixement* (en *Un segle de vida catalana*), II, Barcelona, 1961, 1163-1167; LUIS MARTÍNEZ GÓMEZ, S. I., *Bosquejo de historia de la filosofía española* (en *Historia de la Filosofía*, de JOHANNES HIRSCHBERGER), II, Barcelona, 1956, 435 i 449-450; ALAIN GUY, *Les philosophes espagnols d'hier et d'aujourd'hui* Toulouse, 1956, I, 139-144; *Homenatge a Ramon Turró, recull d'estudis sobre la seva vida i la seva obra*, Barcelona, 1950.
2. Cf.: JAUME SERRA I HÜNTER, obra citada, 209; JORDI BERRIO, obra citada, 98-99.
3. Cf.: ANTONIO ARÓSTEGUI, *La «Filosofía crítica»*, de RAMÓN TURRÓ, «Revista de Filosofía», IX, Madrid, enero-marzo 1950, núm. 32, 57; JOAQUIM SEMPÈRE, *Ideari de Ramon Turró*, Barcelona, 1965, 7-8.
4. Cf.: JAUME SERRA I HÜNTER, obra citada, 210-211.
5. Cf.: Discurso de recepción del académico electo Dr. D. AUGUSTO PI I SUNYER, 27 de febrero de 1910. Barcelona, 1910, 5-46, Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona.

6. Cf.: *De la intuición de la verdad y de la preparación en las ciencias biológicas*. Madrid 1916
7. Cf.: *Ensayos de Fisiología interorgánica*, Barcelona 1918 (sigla: LUF).
8. Cf.: Barcelona, 1920.
9. Cf.: Conferencia dada por el doctor AUGUSTO PI I SUNYER en la Academia de Medicina el 29 de enero de 1922. Barcelona, 1922 (sigla: EHDLP).
10. Cf.: Buenos Aires, 1943.
11. Cf.: Conferència professada dins el cercle organitzat per l'Ateneu Barcelonès durant l'exercici 1928-1929. Barcelona, 1930 (sigla: FICE).
12. Cf.: FICE, 211, i també 242.
13. Cf.: Hom pot consultar amb profit les ja citades en les notes 1, 3 i 7; a més, les següents: JOAN TUSQUETS, *Assaigs de crítica filosòfica*, Barcelona, 1928, 69-104; JAUME SERRA I HÜNTNER, *Característiques fonamentals de la filosofia de Ramon Turró*, Pròleg a *El mètode objectiu*, «Monografies mèdiques», juny 1927, núm. 12, 9-16; J. IZQUIERDO OTBGA, *Filosofia española*, Madrid 1935, 85-129.
14. Cf.: FICE, 210.
15. Cf.: Com va fer Ramon Turró en el capítol I de la seva *Filosofia crítica*. Barcelona, 3-5.
16. Cf.: FICE, 211.
17. Cf.: FICE, 212.
18. Cf.: FICE, 214-215 i LUF, 23-50.
19. Cf.: FICE, 214-215.
20. Cf.: FICE, 215.
21. Cf.: FICE, 216.
22. Cf.: FICE, 214.
23. Cf.: FICE, 222.
24. Cf.: LUF, 313-342; sobre el tema: RAMÓN SARRÓ BURBANO, *El sistema mecánico-anropológico de José de Lotamendi*, Barcelona 1963, 78; TOMÁS CARRERAS ARTAU, obra citada; JUAN CUATRECASAS, *Prólogo a Tres diálogos sobre filosofía de la Estética y de la Ciencia*, Buenos Aires 1951, 11.
25. Cf.: FICE, 223.
26. Cf.: FICE, 223.
27. Cf.: FICE, 223.
28. Cf.: LUF, 253.
29. Cf.: LUF, 254-255.
30. Cf. FICE, 225-226; LUF, 193, 261 i 284-302; JAUME SERRA I HÜNTNER, obra citada, 218; ALAIN GUY, *L'Intuition tropbique selon Ramon Turró*, 1954, 119-124.
31. Cf.: JAUME SERRA I HÜNTNER, obra citada, 218-219.
32. Cf.: Ídem notes 30 i 31.
33. Cf.: JAUME SERRA I HÜNTNER, obra citada, 222.
34. Cf.: JAUME SERRA I HÜNTNER, obra citada, 221.
35. Cf.: FICE, 228; LUF, 308.
36. Cf.: FICE, 228.
37. Cf.: FICE, 228-229.
38. Cf.: FICE, 229.
39. Cf.: FICE, ídem nota anterior.
40. Cf.: FICE, 230.
41. Cf.: FICE, 231.
42. Cf.: FICE, 232.
43. Cf.: FICE, 236.
44. Cf.: FICE, ídem nota anterior.
45. Cf.: FICE, ídem nota anterior.
46. Cf.: FICE, 238.
47. Cf.: FICE, ídem nota anterior.
48. Cf.: FICE, 230.
49. Cf.: FICE, 241.
50. Cf.: FICE, 213 i 217.
51. Cf.: FICE, 242.
52. Cf.: EHDLP, 8
53. Cf.: EHDLP, 15.
54. Cf.: EHDLP, 20.
55. Cf.: EHDLP, 21.
56. Cf.: JAUME SERRA I HÜNTNER, obra citada, 238.

**AUGUST PI I SUNYER, METGE DE
CAPÇALERA I MESTRE**

pel doctor

JOSEP TRUETA

Professor d'Ortopèdia a la Universitat
d'Oxford (Anglaterra)

Una anàlisi de la contribució d'August Pi i Sunyer a la medicina fóra incompleta sense anotar-hi quelcom de les seves activitats com a clínic, que, per menys aparents, són menys conegudes que les tan destacades i brillants que tingué com a investigador i mestre. En el quart de segle llarg que he tingut, a Anglaterra, l'oportunitat de dedicar part del meu temps a la recerca, manta vegada hom m'ha demanat si jo pertanyia a l'escola experimental de Pi i Sunyer i, per tant, si havia estat ell qui m'havia iniciat en els treballs de laboratori experimental. Sense gaires dubtes, la meva resposta ha estat afirmativa, malgrat que no vaig treballar mai a l'Institut de Fisiologia. La raó per què em considero, si no deixeble de Pi i Sunyer, almenys molt influït per ell, no me la dóna el fet que fos el meu mestre de fisiologia quan jo era estudiant a la Facultat de Barcelona, sinó la influència que tingué sobre mi pel fet d'haver estat el metge de capçalera de la meva família des que vaig néixer. És probable que la impressió que de jove-net em produí la seva persona vista amb alguna freqüència a casa meva, em creés una imatge glorificada de la superioritat de l'investigador damunt el clínic com era el meu pare, que jo veia adelerat, corrent de la casa d'un malalt a la d'un altre. Penso que, més tard, aquesta imatge em devia fer cercar en l'especulació científica i en els treballs experimentals els fonaments i la justificació de les meves activitats com a clínic.

Tinc dues dades suggestives del fet que Pi i Sunyer reconegué la influència que exercí damunt meu. La primera apareix a la introducció que escriví a l'edició en castellà del meu llibre *Cirugía de guerra y de urgencia*, que fou publicat a Mèxic l'any 1944, on recorda amb plaer que vaig ésser deixeble de la Facultat de Medicina de Barcelona, on ell professava; l'altra me la donà l'any 1947, quan assistí al Congrés Internacional de Fisiologia a Oxford, acompanyat d'un grup de joves col·laboradors i deixebles seus de Caracas. En acompanyar-los durant la visita que feren a l'exhibició dels nostres treballs sobre la circulació renal, vaig presentar-me als seus deixebles com un més d'ells, cosa que Pi i Sunyer admeté complagut. D'acord amb aquestes reflexions, és, doncs, com a deixeble seu, ni que ho sigui indirecte, que cerco en els records de la meva infantesa i en el de les converses amb els meus pares, allò que fou Pi i Sunyer com a metge de família. Per

tal que el lector m'acompanyi sense fatiga em caldrà presentar de primer la figura del meu pare, que fou, per circumstàncies fortuïtes, l'únic veritable condeixeble que tingué el doctor Pi i Sunyer.

El meu avi Trueta tenia una farmàcia a Lleida, i el meu pare, en acabar el batxillerat, fou enviat a Barcelona a estudiar la carrera de Farmàcia. Arribat a l'últim any de carrera, cap allà al 1894, i davant la perspectiva d'haver de tornar a Lleida a regentar la farmàcia, el pare començà d'estudiar Medicina, i desistí d'examinar-se de les últimes assignatures de Farmàcia. Com que ja era promès amb la mare, es llançà a estudiar Medicina cuita-corrents. El seu propòsit reeixí, ja que assolí la llicenciatura l'any 1898. El seu esforç tingué èxit, en part, pel fet d'haver-se associat al jove estudiant August Pi i Sunyer, que per altres raons també tenia pressa a enllestir els estudis. L'any 1898 foren atorgats els diplomes de metges-cirurgians a August Pi i Sunyer i al meu pare, i a un nombre impressionant de joves que aviat contribuïren a bastir, ensems amb August Pi i Sunyer, l'alta reputació que assolí la Facultat de Medicina de Barcelona quan jo era estudiant. A l'orla del final de carrera del meu pare hi ha les fotografies juvenívols dels futurs catedràtics Jaume Peyrí, Nubiola, Torres i Casanovas, i Saforcada, al costat de la de Pi i Sunyer i de les d'altres noms que assoliren al seu temps reputació de bons metges.

Pi i Sunyer i el pare estudiaren plegats moltes de les assignatures, aportant-hi cadascun la pròpia contribució. Pi i Sunyer, set anys més jove que el pare, hi contribuïa amb la seva creixent erudició i amb la precisió que el portaria aviat a esdevenir un científic. El pare tenia l'avantatge de l'edat i el fet d'ésser practicant farmacèutic. L'associació tingué tant d'èxit, que segellà una amistat que durà tota la vida del meu pare, i quan aquest desaparegué, prematurament —tenia solament cinquanta-nou anys quan morí—, Pi i Sunyer la continuà amb la meua família i amb mi mateix.

L'amistat de jove amb el meu pare féu que Pi i Sunyer esdevingués el nostre metge de capçalera, i jo bé el recordo quan d'infant apareixia per posar les seves sensibles mans damunt el nostre cos. La irradiació de la seva personalitat, la seva gran talla, el parlar precís amb una veu greu i la fama de savi que ja començava a tenir llavors, molt abans d'ésser nomenat catedràtic de Fisiologia a Barcelona, influïren damunt meu i crearen en mi l'ideal de metge, científic i pràctic alhora, que és el que he intentat d'ésser al llarg de la meua vida.

Recordo que algunes vegades Pi i Sunyer no pogué respondre a la crida que com a metge li feren els meus pares, perquè ja havia començat a patir la tuberculosi pulmonar que l'obligà a absentar-se diverses temporades de Barcelona, cosa que l'allunyava de l'exercici esgotador de la medicina clínica. Qui sap si la decisió d'anar deixant la pràctica mèdica per cen-

trar les seves activitats al laboratori experimental i a l'ensenyament no fou deguda a la repetida interferència que li causaven els brots de reactivació bacillar.

La darrera vegada que Pi i Sunyer m'assistí com a metge fou durant la primavera de 1918. Com tants milers de barcelonins, vaig contreure la grip de forma força severa, al mateix temps que a casa s'allitaven també el meu avi patern, ja retirat de la farmàcia de Lleida, i la meva germana. L'avi, que ja anava a complir vuitanta anys, morí llavors d'una broncopneumònia. Les classes a la Universitat foren tancades, i els exàmens, diferits, per tal de permetre al gran nombre d'estudiants afectats per allò que a Europa es conegué amb el nom de *grip espanyola*, que reposessin amb temps i no perdessin el curs. Pi i Sunyer m'atengué, de primer com a metge, i al cap d'un parell o tres de mesos com a catedràtic, car m'examinà de fisiologia, fent-me seure davant seu, ja que les cames encara es resistien a suportar-me sense fatiga. Recordo que després de preguntar-me com em trobava, passà a fer-me preguntes sobre la funció del fetge i del ronyó, que vaig respondre sense massa brillantor, però amb la suficient per a atorgar-me un notable, que crec que s'ajustava amb un punt de benevolència a la realitat de la meva *performance*.

Durant els anys que seguiren l'acabament de la meva carrera, Pi i Sunyer s'havia anat tancant més i més a redós de l'Institut de Fisiologia estimulant el grup creixent dels seus col·laboradors i deixebles més que no pas enfeinant-se excessivament amb les tasques elementals de la càtedra de Fisiologia, on els jovenets aprenien l'abecedari del funcionament d'òrgans i teixits.

La guerra civil espanyola, amb l'exhibició immediata d'una crueltat ferotge alhora que per la seva evident inutilitat, allunyà sovint Pi i Sunyer de Catalunya, i en acabar el residencià on la seva natura constructiva li permeté de reprendre la tasca interrompuda, mentre que els treballs d'un quart de segle de la seva SOCIETAT DE BIOLOGIA eren dispersats primer i, finalment, destruïts.

Com he dit abans, amb motiu del Congrés de la Societat Internacional de Fisiologia, que tingué lloc a Oxford a l'estiu de 1947, els meus companys del «Nuffield Institute for Medical Research» i jo presentàrem una exhibició de materials demostratius de la circulació renal, remarcant la importància dels glomèruls i dels vasos juxtamedulars en la funció renal, dades que eren evidenciades particularment pel *shock*. La part que aquest arranjament pren en la concentració de l'orina fou suggerida ja llavors per nosaltres a la monografia *Studies of the Renal Circulation* (Blackwell, Oxford 1947), que aparegué coincidint amb el Congrés de la Societat Internacional de Fisiologia. Malgrat que la veritable significació de les nostres troballes fos mig ignorada fins fa poc temps (ha requerit les recents

contribucions de l'escola de Harvard, Mukacsi a Budapest, Black a Manchester i Lever a Londres per a adquirir la seva present actualitat), August Pi i Sunyer s'adonà tot seguit de la potencialitat de la nostra contribució. És possible que l'estudi experimental sobre la funció depuradora del ronyó, que l'ocupà diversos anys al començament de la centúria, contribuís a fer-lo interessar en les nostres troballes. Encara em sembla veure'l, voltat dels seus col·laboradors i deixebles de Caracas, discutint les possibilitats d'interpretació de la funció renal d'acord amb el que nosaltres exhibíem. No és aquesta l'ocasió de descriure fets força interessants que ocorregueren en aquell Congrés i que es refereixen a Pi i Sunyer i a l'Institut de Fisiologia de Barcelona. El que sí que podem avançar ara és la simpatia i potser fins i tot la il·lusió que li causà de veure'm situat al capdavant del grup d'investigadors que formàvem, amb Kenneth Franklin, suara traspasat —que aviat seria nomenat professor de Fisiologia a la Universitat de Londres— i amb l'eminent radiòleg i investigador Alfred Barclay, malauradament ja de fa temps desaparegut d'entre nosaltres.

En la introducció al meu llibre en espanyol sobre cirurgia de guerra, Pi i Sunyer havia ja ampliat un tímid suggeriment que jo hi feia sobre les possibles causes de l'efecte antimicrobià que es desenvolupa en les ferides contaminades i escindides quan hom les deixa cobertes per un apòsit enguixat: «Es tracta sens dubte d'un estat d'equilibri biològic —equilibri interespecífic— del qual resulta la impossibilitat que es desenrotllin i actuïn gèrmen morbosos i, d'altra banda, l'estimulació dels actes de reparació tissulars. Qualsevol forma d'alteració d'aquest equilibri causa trastorns al guariment de les ferides». (*Fundamentos y práctica de la cirugía de guerra y urgencia*. Ediciones Mensaje, México 1944, p. 9.)

El passat de Pi i Sunyer com a biòleg i també com a metge pràctic apareix sumariat en aquestes ratlles, car em sembla veure-hi una referència tàcita als seus estudis amb Ramon Turró sobre la immunitat i sobre les propietats bacteriolítiques dels teixits que feia mig segle els havien ocupats intensament.

No és, doncs, forçar gens la veritat de dir que almenys dues de les contribucions personals meves es lliguen, ni que sigui indirectament, amb subjectes que ocuparen l'atenció de Pi i Sunyer i, doncs, de l'Escola Catalana de Fisiologia.

Un altre grup d'investigacions que hem efectuat a Oxford ha estat dirigit a estudiar l'origen de l'osteoblast, fins ara indeterminat i, per tant, sovint objecte de teories. En el curs d'aquestes investigacions hem trobat el lligam estret existent entre les cèl·lules òssies —osteoblast-osteòcit-osteoclast— i les cèl·lules endotelials vasculars. Per addició progressiva de dades, a la fi hem pogut establir, de manera que ens sembla justificada, el mecanisme funcional regulador de l'homeostasi pel que respecta al metabolisme dels minerals de

calç i als fosfats, tan decisius per a l'excitabilitat cardíaca, l'osmosi de les membranes cel·lulars i d'altres funcions tissulars bàsiques. Aquest mecanisme està lligat íntimament a l'osteogènia. És possible que l'estímul formatiu de la cèl·lula òssia sigui d'origen químic, a més d'hormonal. Un defecte de calci estimula, directament o indirectament, l'activitat lítica de les cèl·lules òssies, amb la qual cosa cristalls d'hidroxiapatita són dissolts, augmentant la calç del sèrum mentre que un excés de calç augmenta l'activitat formativa òssia de les cèl·lules dels sistemes haversià i laminar. Els estudis de l'escola de fisiologia barcelonina sobre la sensibilitat química i els quimiorceptors d'una banda, i de l'altra la contribució de Pi i Sunyer i J. M. Bellido sobre les variacions elèctriques del ritme cardíac sota l'acció del Ca i del Sp (VII^o Congrés Internacional de Fisiologia, Viena 1910), poden situar també aquest treball nostre dins el quadre de les investigacions que foren cares a Pi i Sunyer.

Tal com acabo d'exposar (Conferència a la Universitat de Colúmbia, Nova York, maig 1966), tenim evidència que la constància del *milieu intérieur* de Claude Bernard depèn, pel que respecta als ions de calci i fosfat, de la xarxa cel·lular amb sinapsi en forma de «mantellina», com un brodat centrat al volt dels vasos del sistema hemopoètic. Les cèl·lules vasculares, òssies o intermediàries, són lligades les unes a les altres per llurs expansions protoplasmàtiques connectades formant un sincici amb sinapsis semblants a les del sistema nerviós central. D'aquesta manera els estímuls els rep la cèl·lula vascular, principalment mitjançant la parathormona o hormona osteolítica per una banda, i la calcitonina tiroïdiana o hormona osteoblàstica, per l'altra. Aquests estímuls són transmesos, per les expansions protoplasmàtiques, a les cèl·lules actives del sistema ossi laminar i haversià, els osteoblasts o cèl·lules formadores d'os i els osteocits o cèl·lules destructores. Costa de desprendre's de la vella idea que l'os és remogut mitjançant el treball lític dels «osteoclasts» o cèl·lules gegants, monstruoses, que ningú no ha vist d'on vénen, com es formen ni on van a parar, un cop acabada llur suposada missió destructiva. Hi ha ara prou evidència, particularment des que ha pogut ésser identificada, amb la timidina, l'edat dels diversos nuclis que hi ha integrats a cada osteoclast, que aquests són d'edat diferent, uns de joves i en camí de divisió, mentre que d'altres són inerts, cosa que indica que l'osteoclast, com sospità Recklinghausen, no és pas una cèl·lula, sinó un conglomerat, i, per tant, no és la causa de la desintegració òssia, sinó que n'és el resultat. Naturalment, entren en aquest conglomerat cel·lular, ultra osteoblasts alliberats de llur posició fixa damunt les làmines òssies més superficials, cèl·lules intermèdies o precursors immediates dels osteoblasts, així com també els osteòcits més superficials. De fet són aquests els que actuen en rebre el missatge de demolir l'os, car són aquestes les úniques cèl·lules enterrades entre els cristalls d'hidroxi-

apatita i, per consegüent, les que estan en íntim contacte amb els minerals ossis.

L'estímul transmès per contacte és només formatiu quan el reben els osteoblasts, i destructiu quan els osteòcits arriben a l'interior dels estrats d'os organitzat. La demolició d'os sempre comença per la cara superficial, que és la que mira a l'espai vascular, bé que es ja de temps conegut (Recklinghausen: *Über Rachitis und Osteomalacia*, Jena 1910) el procés d'absorció òssia que aquest anomenà *oncosi* (inflor) i que té lloc al voltant d'osteòcits a l'interior de l'os.

En aquest mecanisme de reabsorció òssia no tan sols augmenten els osteòcits de mida, sinó que les llacunes on ells es troben també augmenten per la reabsorció dels cristalls de les parts que els circumden. Això és el que es pot admetre avui de l'existència de l'alisteresi i descalcificació difosa. Correntment, els osteòcits que comencen a demolir l'os són els que es troben més prop de l'espai vascular. Per llurs connexions amb la filera d'osteoblasts, en fondre's el mineral rígid que forma els estrats de cristalls, les cèl·lules òssies es troben a la mercè dels fluids i mancades de suport. Per això s'amunteguen sobre elles mateixes i formen, precisament on la reabsorció és més activa, els anomenats osteoclasts. És probable que l'acumulació d'osteòcits i d'altres cèl·lules osteolítiques no faci perdre a les cèl·lules individuals llur capacitat osteoclàstica que posseïen individualment durant l'estadi predecessor del remoliment ossi. Així, doncs, bé que el missatge osteolític inicial el començaren a rebre els osteòcits per mitjà de les connexions inicials protoplasmàtiques, una vegada s'ha enrunat la primera línia de l'estrat ossi, el procés pot continuar encara per algun temps fins que el missatge destructiu sigui canviat per un de formatiu, que serà rebut i accionat únicament pels osteoblasts.

On aquest magnífic mecanisme de coordinació homeostàsica pot ésser estudiat millor és en el sistema haverià. Allí el vas central pot ésser curosament investigat, i les sinopsis cel·lulars poden ésser seguides fins a les parts més profundes de l'os. En general, un treball de demolició sol precedir-ne un altre de formació òssia; en relació amb el vas central, es veu que aquest hi pren una part activa no solament en la formació per mitjà dels osteoblasts, sempre plaçats en filera exacta damunt una paret rígida, sinó també damunt els osteoclasts, que solen trobar-se situats prop del vas o d'una branca seva. El vas sembla contribuir a l'erosió de l'os pel seu extrem i a la formació pels costats. Encara no és prou clar què és el que posa el vas o les cèl·lules òssies en una fase o altra, però crec justificat de pensar que l'*impasse* que hem sofert durant tants anys en els estudis de l'osteogènesi, i l'escassetat d'idees constructives sobre el gran problema de l'osteoporosi postmenopàusica i de la vellesa, segurament es trobaran en camí d'acabar-se al moment que l'interès dels investigadors se

centrarà sobre els vasos de la medulla i de la cortical òssia i seran estudiats com a hepoiètics. Malgrat els anys de retard, podrem segurament rescabalar-nos del camí perdut des del moment que l'osteogènesi serà plaçada dins el mecanisme general de l'hemopoiesi i la regulació formativa de l'os serà considerada com una part essencial del sistema regulador de la constància del medi intern.

En acabar aquestes notes en recordança de Pi i Sunyer, vull referir-me novament al concepte de mestratge almenys que sobre mi exercí com a metge de capçalera. Mestre és, em sembla, aquell qui us transmet quelcom d'allò que ell coneix o sap fer. O ho és també aquell qui influeix en la nostra formació amb la del seu exemple o fins i tot amb la seva imatge, que a vegades, en el subconscient, s'erigeix en model i serveix d'inspiració durant els anys formatius, quan la personalitat encara és flonja i malleable. És en aquest sentit que August Pi i Sunyer, metge de capçalera, humà i saberut, em marcà el camí que jo seguiria a Oxford.

**L'OBRA DEL MESTRE A L'INSTITUT DE
MEDICINA EXPERIMENTAL DE CARACAS
(VENEÇUELA) VISTA PELS AUTORS
VENEÇOLANS**

I

FRAGMENTS DEL PARLAMENT LLEGIT A L'ACTE D'HOMENATGE AL DOCTOR AUGUST PI I SUNYER, CELEBRAT A CARACAS EL DIA 2 D'ABRIL DE 1965, PEL DOCTOR ENRIQUE TEJERA, QUE ERA MINISTRE D'EDUCACIÓ DEL GOVERN DE VENEÇUELA QUAN FOU FUNDAT L'INSTITUT DE MEDICINA EXPERIMENTAL DE CARACAS

Señoras y Señores :

Fue en aquella época que para Venezuela comenzó en el año 1936...

Nuestra instrucción pública estaba en pañales: la educación era sólo patrimonio de una muy menguada *élite*...

No sólo no había escuelas suficientes, sino algo más grave: nuestra universidad, venerable y respetable antes, estaba haciéndose caduca o había sido presa del asalto de algunos incompetentes o improvisados que carecían de las condiciones pedagógicas, aun las más indispensables, para dirigirla con un mínimo de eficacia.

Era necesario renovar los métodos de la educación primaria y vinieron maestros de otras tierras. Eran necesarios profesores, que a más de catedráticos fuesen maestros, es decir, formadores de hombres, pues ello era imperativo.

Los que para aquellos tiempos constituimos el gobierno sentimos la angustia de que todo estaba por hacerse y que desgraciadamente poco teníamos para emprender tan ardua labor. Extrañas situaciones presenta el destino. Cosa paradójica. Las circunstancias nos llevaron a beneficiar y disfrutar de algo que para otros envolvía dolor y tragedia...

En aquellos años, aventados por el huracán de las pasiones, miles de hombres fueron arrojados de España, y entre ellos, cuántos, que eran no sólo honra del país, sino esperanza de progreso para esa nación...

Venezuela, como otros países de América, les abrió los brazos a esos hombres que otros hombres ya no los querían. El país les abrió sus puertas

y así, señores, entró Augusto Pi y Sunyer. Venezuela le ofreció otra patria y con ello nos sentimos muy honrados.

Sabíamos del renombre de Don Augusto. Habíamos leído algunos de sus libros, y sus trabajos científicos nos habían inspirado siempre admiración y respeto. Sabíamos que era un maestro, un maestro de los que saben hacer hombres.

¡Ah! Si lo pudiéramos tener en nuestro país, era el anhelo que compartía yo con otros de mis compatriotas. Cuál fue nuestra alegría cuando nos enteramos de la posibilidad de su venida.

Poco es lo que puede un ministro debatiéndose con la realidad de mil circunstancias adversas. Debo decirlo, una de las pocas satisfacciones que me ha procurado un ministerio fue la de lograr para mi país un hombre como Augusto Pi y Sunyer...

La tarde del 4 de junio de 1939 lo vi entrar en el despacho del Ministro de Educación. Alto, bien formado, ligeramente encorvado. ¡Qué cabeza! ¡Qué rostro! Las mujeres en su juventud, y, aún después, han de haberlo llamado: «Un buen mozo». Mas, qué majestad en ese rostro, cuánto respeto inspiraba esa cabeza. Me saludó sonriente, y su sonrisa fue la del hombre de bondad. En ella había franqueza y lealtad. En esa sonrisa se veía su alma toda entera y los que estaban conmigo no pudieron sino reconocerlo y decir: «Qué hombre más simpático».

Abrigaba yo otro temor. Éramos pobres y poco lo que podíamos ofrecerle como laboratorio.

Aquel día, cuán grata impresión nos produjo su comprensión y su desinterés. «Se hará, dijo, como en los templos, que tardan años en levantarse pero siempre se alzan.»

En el correr de los años y lo que le vi hacer después para mejorar el laboratorio y crear el entusiasmo por la ciencia entre sus discípulos, me convenció que Pi y Sunyer no era de los hombres que creen que la jaula dorada puede hacer que los pájaros canten mejor...

He mentado su desinterés, y debo decir que era grande, muy grande, y es de hacerlo superlativo, cosa rara, pues es de rigor que cuantos se acercan a pedir algo a un ministro, por lo regular, lleven una gran hambre de lucro.

Pi y Sunyer nunca me pidió para él y cuando algo creía necesario para el laboratorio siempre traía una idea de cómo podría obtenerse o lograrse con la ayuda de alguien.

Y recuerdo un día su alegría. Se había obtenido que la Fundación Rockefeller donara colecciones completas de revistas científicas indispensables para los trabajos de investigación. Aquel día vi un hombre feliz...

Bien está, Señores, el homenaje que se le hace hoy a aquel hombre. Es el ansia, el anhelo de no dejar perecer un recuerdo. Es la angustia que

siente el ser humano ante el olvido siempre posible. No dejar perecer el recuerdo de ese hombre es el deseo que sentimos los que conocimos a Pi y Sunyer, los que lo estimamos y apreciamos su obra.

Fue él formador de hombres y sus discípulos hoy honran a Venezuela; fue Pi y Sunyer un sembrador de ideas y supo escoger siempre el buen terreno.

Ellos, sus discípulos, sus amigos, creo no lo olvidarán; ellos sabrán hacer que su recuerdo dure, dure muchos años y que además sea ejemplo de una virtud rara en los hombres. «No conoció Pi y Sunyer el resentimiento, y en su alma no avivó jamás el rencor o el ansia de venganza por cuanto los hombres le habían hecho de injusto y doloroso.»

Que su recuerdo pueda revivir.

Que así sea, señores.

II

FRAGMENTS DEL PARLAMENT LLEGIT PEL DOCTOR HUMBERTO GARCÍA AROCHA, DIRECTOR DE L'INSTITUT DE MEDICINA EXPERIMENTAL DE CARACAS, A L'ACTE DE GRADUACIÓ DELS COMPONENTS DE LA «PROMOCIÓ AUGUSTO PI Y SUNYER», DE LA «UNIVERSIDAD DE ORIENTE», CELEBRAT A CUMANÀ, VENEÇUELA, EL DIA 11 DE FEBRER DE 1965

Suerte muy especial ha tocado a los 49 jóvenes que hoy egresan de esta universidad. Por una parte son ellos los primeros graduados de la institución... Por otra parte, esta promoción ha sido bautizada con el nombre de un maestro cuya gestión científica y humana ha alcanzado el cenit de obra trascendental y ejemplar.

Tino y acendrado espíritu de justicia ha demostrado el Consejo Universitario de esta superior casa de estudios al escoger el nombre de Augusto Pi y Sunyer para ofrecer a los egresados de esta noche una fuente inagotable de inspiración donde podrán recoger la iluminada lección de lo que fue toda una vida consagrada a inquebrantables ejercicios de inteligencia y de bondad. Van mis cálidas felicitaciones para estos cuarenta y nueve jóvenes, no tan sólo por los diplomas y medallas que acaban de recibir, sino por el limpio nombre que ostenta la promoción a que pertenecen. Este nombre, Augusto Pi y Sunyer, ha de ser timbre de orgullo para todos ustedes...

Por buena que sea la voluntad, por sincero que sea el cariño con el que la tarea se emprende, difícil y precario me será, lo acepto de antemano, el hacer síntesis y juicio de la obra de un hombre que dejó escritos dieciocho libros sobre temas de fisiología y biología general; que ejerció la cátedra

durante cuarenta y ocho años, treinta y siete en Cataluña y once en Venezuela; que en duras faenas de laboratorio descubrió mecanismos con los cuales hoy se explica la participación de quimiorreceptores pulmonares en la regulación de los movimientos respiratorios; que en el campo de la bioquímica y de la fisiopatología aportó contribuciones fundamentales al estudio del metabolismo de los glúcidos y de sus anomalías; que realizó minuciosas investigaciones sobre el poder antitóxico de los riñones, sobre la oxidación en los seres vivientes, la sístole retrógrada y sobre la percepción del relieve visual; que publicó más de doscientos trabajos científicos, escritos unos en castellano, otros en catalán, muchos en francés y varios en inglés y en alemán; que mereció honores y distinciones en América, en Europa y hasta en Asia, adonde acudió en 1955 a recibir el Premio Kalinga, otorgado por la Unesco y creado por una fundación cultural de la India para recomendar trabajos de investigación.

Durante toda su vida, Augusto Pi y Sunyer fue sacudido por una permanente curiosidad que no conoció límites ni fronteras. De allí el carácter universal de su obra, movida por aquel aliento infatigable de que nos habló Lord Tennyson: luchar, buscar, hallar; no rendirse. Por eso, con toda convicción llegó a escribir: «La angustia es el premio de la conciencia, del darse cuenta, del enfrentarse con el mundo...»

Impulsado por su darse cuenta sustentó y defendió siempre ideas políticas definidas. Fue un entusiasta propulsor de la fórmula republicana como solución para los problemas de España...

Y luego estalló la rebelión... Aquella noche larga de angustias y dolores la sobrellevó erguido, arrostrando la vicisitud al lado de los suyos... Después, la pena inmensa, luto en las campiñas y dolor de pecho adentro... Y ahora, la suerte imprevisible del exilio, el dejar su tierra para quedarse con una convicción, el emprender la ruta incierta volviendo a escuchar las palabras de Lord Tennyson: «¡Luchar, buscar, hallar, no rendirse!» La voluntad intacta, el corazón en su pueblo y la mirada atisbando las comarcas de América. Podría pensarse que al cruzar el Atlántico, al final de aquel viaje que nos lo trajo a este suelo, mostraría desgarraduras en el ánimo y un poco de hiel en la garganta. Pero no fue así. Para nosotros aquello fue sorpresa inicial. Luego, en el correr de los años a su lado, fue adquiriendo la fisonomía de una enseñanza persistente, la que nos prodigó cada día levantándose de las cenizas de su dolor con sosegada dignidad, con reposada altivez. La congoja se le quedó en la entraña sin amarguras ni asperezas, incorporada al noble equilibrio de una conciencia justa y sin rencores. Por eso en su expresión, en su lenguaje jamás percibimos la arista filosa de la rabia o el encono. Porque así fue Augusto Pi y Sunyer, armonioso por dentro y armonioso por fuera. Parecía ser como el yo interior de los perfectos en el Sadana de Rabindranath Tagore. Había llegado a la unidad con todo, a la paz.

Es así como lo recuerdo y bien guardo la memoria de nuestro primer encuentro. Fue al filo de sus sesenta años, la cabeza cubierta ya de canas, de ademanes reposados, levantaba el brazo derecho hasta dejar descansar la mano abierta al flanco, mientras las palabras fluían sin prisa, matizada de la grave guturalidad que se trajo de su tierra catalana, de su Ampurdán de costas bravías y farallones graníticos. La mirada tranquila, distante, tendida más allá de los interlocutores, recreándose acaso en vivencias y recuerdos de los cuales le descendía aquella serenidad que a todos nos subyugaba. Su decir claro, sencillo, sin adornos ni encajes, pero lleno de acentos de firmeza, iba traduciendo la robusta cohesión de un pensamiento afinado de luz y henchido de bondad. Así le conocimos hace veintiséis años cuando en una limpia mañana de junio arribó a Caracas contratado por el Ministerio de Educación de este país para organizar la enseñanza de las ciencias fisiológicas en la Facultad de Medicina. Llegó a nuestra patria bajo el solo amparo de su ciencia y su conciencia y por toda compañía las maletas del desterrado, la esposa a quien adoraba y unos cuantos libros bajo el brazo.

En el año de 1939, con la incorporación de Augusto Pi y Sunyer, comenzó una etapa de hondas reformas en nuestra Facultad de Medicina. Su pensamiento científico, forjado en las recias disciplinas del laboratorio, influyó poderosamente para hacer cambiar los puntos de vista de una medicina puramente descriptiva, circunscrita a síntomas, exploraciones semiológicas, historias y evidencias clínicas. La enfermedad es expresión de la función alterada, y ésta no puede comprenderse hasta tanto no se penetren los mecanismos físicos, químicos y fisicoquímicos que caracterizan la función normal. En otras palabras, Pi y Sunyer recalcó hasta la saciedad que la medicina, para hacerse científica, ha de analizar el hecho clínico a la luz de los procesos fisiopatológicos estructurales y bioquímicos que determinan cada dolencia y cada enfermedad. Esta fue la esencia de todas sus lecciones de fisiología y de los cursos de fisiopatología que le tocó dictar. Un buen número de médicos venezolanos, que hoy ejercen en distintos campos de la profesión han sabido mantener intactas aquellas enseñanzas aplicando a diario la metodología aprendida y testimoniando con su actitud frente al paciente cuán vigorosa y decisiva fue la transformación que Pi y Sunyer supo imprimir al pensamiento médico nacional.

En el terreno de las ciencias fisiológicas, Pi y Sunyer cambió totalmente los métodos y medios de enseñanza. Con tenacidad y voluntad ejemplares obtuvo los recursos necesarios para organizar laboratorios y dotarlos con los instrumentos y equipos indispensables. Fue así como entre nosotros convirtió a la fisiología, a la fisiopatología y a la farmacología en ciencias experimentales. Adoctrinó discípulos, impulsó vocaciones, despertó inquietudes y pronto creó los primeros núcleos de trabajo que iniciaron la inves-

tigación científica en el Instituto de Medicina Experimental fundado por él el año 1940.

En Venezuela, Augusto Pi y Sunyer escribió diez de sus libros, las dos novelas, multitud de ensayos y monografías recogidas en revistas científicas y en publicaciones culturales. De cara a la adversidad, trocó pena y congoja en afán incontenible de trabajo y creación.

Murió Augusto Pi y Sunyer legándonos la plenitud de una obra y la pulcritud de un ejemplo. Al evocarle, la memoria se recrea en su hermosa dimensión humana, porque por encima del científico, por encima del escritor y del catedrático siempre desbordó su espíritu generoso, siempre asomó el candor que retuvo de la infancia; recto en la postura, indeclinable el gesto en la nobleza y dignidad. Quien circunscribe sus quehaceres a dar clases, instruir o dar explicaciones, cumple obra meritoria, encomio para la tarea del profesor, del catedrático o del maestro de escuela o de taller. Pero quien no establece límites para ejercer su pedagogía, quien persigue metas universales de verdad, de justicia y de belleza para iluminar con su lección el ámbito del aula y las penumbres de la calle, ése es el maestro. Maestro fue Augusto Pi y Sunyer y suerte impar nos ha tocado el haber sido sus discípulos. No es fácil tener maestros. Porque es que los maestros nacen maestros, del mismo modo que nace un niño pintor y otro nace poeta.

Por coincidencia que hace rebosar el ánimo de alegría, esta noche se rinde también homenaje a otro maestro. Se honra en esta ocasión la Universidad de Oriente confirmando el doctorado honoris causa a Rómulo Gallegos. Estos dos maestros, Rómulo Gallegos y Augusto Pi y Sunyer, han convergido en la tarea de abrir el cauce para corrientes de renovación y de progreso en nuestra patria. Común en ellos el genio para la creación y el amor por la verdad y la belleza. Del uno, Gallegos, aprendí el camino de Venezuela, hecho de angustias y de penas, sí, pero que en todo caso no debe transitarse con los ademanes de quien trepa cuestras o anda por veredas, sino como él lo ha hecho, por caminos rectos y abiertos, sin flaquezas en el ánimo, con la frente alzada y sin vacilaciones en la marcha. Del otro maestro aprendí que la ciencia la hace el hombre, pero que para hacerse hombre el científico ha de colocar siempre al hombre en el centro de su ciencia. Rómulo Gallegos y Augusto Pi y Sunyer, no tan sólo han enseñado a indagar la verdad, sino también a defenderla cuantas veces ha sido menester. No hay en sus vidas una sola hendidura entre lo que han escrito y lo que luego han practicado; entre lo que han dejado dicho y lo que han dejado hecho. Por eso son maestros. Han sabido arrostrar con nobleza y dignidad adversas coyunturas prohijadas por quienes no esgrimen otras armas que la codicia y la violencia... En suelo extraño sobrellevaron infortunios con serena altivez. En el dolor de la lejanía sufrieron penas, pero no quebrantos. Rómulo Gallegos y Augusto Pi y Sunyer, distintos y conjuntos; cada

uno y cada quien, pero en ambos, justa la talla para colmar aquella cabal dimensión que definió Unamuno: «En cada uno de ellos, todo un hombre».

III

FRAGMENTS DE L'ARTICLE «LA OBRA DE AUGUSTO PI Y SUNYER EN VENEZUELA» AMB QUÈ EL DOCTOR MARCEL GRANIER-DOYEUX, CAP DE LA CÀTEDRA DE FARMACOLOGIA DE L'INSTITUT DE MEDICINA EXPERIMENTAL DE LA «UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA», COL·LABORÀ AL LLIBRE «HOMENAJE AL DR. A. PI Y SUNYER», PUBLICAT A LA CIUTAT DE MÈXIC L'ANY 1954

Al finalizar la guerra de España, encontrábase en Francia el profesor Pi y Sunyer. Por cuenta del Comité de la «Recherche Scientifique», trabajaba en 1939, cuando el Ministro de Educación Nacional de Venezuela, Enrique Tejera, hizo valer su influencia ante el Gobierno venezolano para conseguir la contratación de los servicios del profesor Pi y Sunyer...

A su llegada a Venezuela en 1939, Pi y Sunyer se incorporó a la Cátedra de Fisiología y comenzó a elaborar el ambicioso proyecto que habría de culminar en la fundación del Instituto de Medicina Experimental... Desempeñaba a la sazón la Jefatura de Trabajos Prácticos el doctor Humberto García Arocha y ocupaba el modesto cargo de preparador el que escribe estas líneas... Es así como nos cupo la honra de haber sido los dos primeros discípulos de Pi y Sunyer en Venezuela...

Durante los meses de julio, agosto y septiembre de 1939, se estudiaron detenidamente los medios de llevar a feliz término el mencionado proyecto con seguridad y eficacia. Las listas del material que debía ser pedido fueron elaboradas con esmero y se buscó un local adecuado. Gracias a una nueva intervención del doctor Tejera, secundado por el doctor Castillo, se eligieron dos pequeñas casas situadas en la Avenida San Martín para la instalación provisional de una institución de ensayo...

La «Institución de ensayo» comenzó rápidamente a dar frutos de apreciable valor; es así que, el 28 de junio de 1940, día memorable en los anales de la Medicina venezolana, el ministro de Educación Nacional, profesor Arturo Uslar Pietri, declaró inaugurado el «Instituto de Medicina Experimental» en un acto público y solemne al que asistieron el señor Presidente de la República, general Eleazar López Contreras, el Ministro de Educación Nacional, el Rector de la Universidad Central, el Gobernador del Distrito Federal, el Prefecto del Departamento Libertador, Miembros del Claustro Universitario y representación de círculos médicos y científicos.

En el discurso de orden que le tocó pronunciar, el Profesor Pi y Sunyer expuso la feliz conjunción de iniciativas y circunstancias favorables que dieron como resultado la fundación del Instituto y explicó los proyectos cuya realización era de grandes ambiciones para el futuro. «El Instituto está en marcha. Nuestro propósito, como antes hemos dicho, es la enseñanza de unas disciplinas médicas, comenzando por la Fisiología, en las mejores condiciones posibles. Enseñanza teórica, demostraciones prácticas individuales, realizadas por los mismos alumnos. También sesiones de seminario, organización bibliográfica, estudio de fuentes de información y colección y clasificación de fichas. Discusión de viejos problemas científicos y, al lado de ellos, de las más recientes adquisiciones —decía entonces el Maestro, y añadía luego—: para ello será necesario reunir una biblioteca suficiente, de obras clásicas y de las novedades más relevantes...» «La biblioteca del Instituto en el presente no existe, pero el Ministro de Educación se ha mostrado una vez más ejemplarmente solícito y es de esperar que este aspecto de la organización del Instituto se vea próximamente iniciado y que nos sea posible la organización del fondo informativo, sin el cual no es posible la investigación ni tampoco la enseñanza. Una vez en marcha la biblioteca, va creciendo rápidamente por el aporte de fisiólogos amigos y por los resultados del cambio de publicaciones, cuando nuestros trabajos nos permitan un volumen de comunicaciones de bastante consideración.»

La creación de la biblioteca constituía, por lo tanto, una de las primeras y más hondas preocupaciones del fundador del Instituto. Durante todo el ejercicio de sus funciones, Pi y Sunyer hizo cuanto estuvo a su alcance para mantener esta magna realización y supo llevar a la práctica aquella idea impercedera de Carlyle: «The true University is a collection of books».

La primera publicación de Pi y Sunyer desde su llegada a Caracas lleva por título: *Las anomalías del metabolismo de los glúcidos y su significación clínica*. Esta obra encierra los interesantes resultados de las observaciones recogidas por el autor en su Instituto de Fisiología de la Universidad de Barcelona, trabajo interrumpido por la guerra civil y su inquietante cortejo de dificultades. Durante su permanencia en las ciudades de Toulouse y de París y, finalmente, en Caracas, Pi y Sunyer logró llevar a feliz término la redacción de esta trascendental contribución al estudio de los procesos intermediarios en el metabolismo glúcido.

En 1939, escribe sobre *Los átomos marcados* y predice con asombrosa precisión las futuras aplicaciones prácticas de las nuevas técnicas.

En 1940, publica su memoria sobre *Los factores substanciales de la vida*. En ella precisa los diferentes mecanismos químicos que contribuyen a la regulación de las funciones: acción local de las substancias sobre los órganos; acción directa sobre los centros nerviosos y reflejos por recepción

nes químicas. La importancia que cobran cada día las nuevas demostraciones del papel desempeñado por los mediadores químicos en todas las manifestaciones de la actividad orgánica hace resaltar el interés de los valiosos conocimientos aportados a la ciencia por Pi y Sunyer.

En 1941, la Biblioteca Venezolana de Cultura edita su obra: *Principio y término de la Biología*, basada en las conferencias dictadas por él en Caracas desde su llegada a esta ciudad. En este libro, Pi y Sunyer examina los fundamentos de las ideas que manejan corrientemente los biólogos y que dan por ciertas. Es un estudio de los conceptos que enlazan las Ciencias Naturales con las Ciencias Físicas y trascienden a los problemas filosóficos generales.

En ese mismo año, escribe de nuevo sobre *La sensibilidad trófica*, resumiendo sus investigaciones sobre la sensibilidad química, trófica, de los órganos. Esta sensibilidad trófica es el punto de partida de reflejos reguladores del metabolismo y de las funciones, y también de las recepciones, que se traducen por sentimientos orgánicos y por verdaderas sensaciones internas. Por otra parte, insiste sobre el hecho de que no se debe ignorar la participación de los factores químicos, presentes en los tejidos o circulando en el medio interno, en esta regulación y en el origen de los sentimientos vegetativos.

Otra valiosa contribución de esta misma época es su comentario al libro de Walter B. Cannon, *La sabiduría del cuerpo*, que fue publicado más tarde en la obra *Dispersa y conjunta*, editada por el Ministerio de Educación Nacional.

En 1942, Pi y Sunyer prosigue sus investigaciones con el fin de confirmar la existencia y las funciones de los quimiorreceptores respiratorios sensibles a la concentración de anhídrido carbónico en el aire alveolar. Estas investigaciones fueron llevadas a cabo en perros que sufrieron previamente una supresión total de la inervación del corazón y de los grandes vasos torácicos, según técnica especial y bien reglamentada. Empleando el método de la cabeza aislada, descrito por Heymans, logró comprobar el aumento de la actividad motriz respiratoria, de origen reflejo, cuando los senos carotídeos eran expuestos a la influencia de la sangre del perro dador. Este animal respiraba normalmente y el receptor inhalaba el anhídrido carbónico en el aire a las concentraciones usuales.

El año siguiente reemprende sus estudios sobre la inversión del ritmo auriculo-ventricular inducida por el catión estroncio.

Esta influencia había sido observada ya en 1910, en colaboración con Bellido, experimentando sobre corazones de rana, sapo, tortuga y perro.

En una serie de conferencias magistrales, dictadas en este año de 1943, trató sucesivamente de: *La oxidación en los seres vivientes*, *Iatroquímica y iatromecánica moderna* y de *La Biología del Todo*.

Antes de finalizar el año, apareció una obra suya que habría de ser de gran utilidad para los discípulos del Instituto Pedagógico, *Los Fundamentos de la Biología*. Este libro fue editado en Buenos Aires.

Durante el año académico 1943-1944, ya bien organizado el Instituto de Medicina Experimental, pudo llevar a cabo nuevos trabajos de investigación. En el número de los Anales del Instituto correspondientes a ese año, aparece un estudio sobre *El problema de la sístole retrógrada* y otro, en colaboración con José A. Cartaya y Armando Soto Rivera, titulado *La sangre urémica y la secreción urinaria*.

Estas investigaciones tan importantes sobre la intervención de los factores químicos sobre la secreción renal fueron continuados durante los años siguientes. Los primeros estudios demostraron que la sangre «urémica», cargada de desechos metabólicos, poseía propiedades diuréticas, siempre que la nefrectomía del perro dador fuese reciente. Si el estado de uremia de este perro dador era avanzado, la sangre urémica inhibía la diuresis. Comparó esta acción con la de diversos diuréticos y consideró la significación del trabajo químico de las células secretorias del riñón y su influencia sobre el gasto urinario.

De ese año datan también sus trabajos sobre *Medicina y Ciencia* y la tercera edición de su obra maestra *La unidad funcional...*

En 1945 expuso nuevos conceptos sobre *Sensibilidad interna y sensibilidad trófica*.

Al mismo tiempo complementa las investigaciones sobre *Uremia y secreción urinaria*. Demuestra que la depuración de la urea bajo la acción de la sangre urémica no es modificada en una forma significativa, a pesar de las variaciones de la diuresis. El riñón destoxifica algunos productos «uremizantes» y, si no elabora una secreción interna, su trabajo químico parece ser de suma importancia. La función renal es compleja: física y química. Gracias a esta complejidad, el riñón puede adaptar su trabajo a las necesidades del organismo en general, a las condiciones fisiológicas del «todo» que es el individuo.

Es un ejemplo muy típico de las coordinaciones químicas que se establecen y actúa conjuntamente con las coordinaciones nerviosas: reflejos y automatismos de los centros.

Los resultados de estas observaciones experimentales, obtenidas en colaboración con Armando Soto Rivera, José A. Cartaya y Enrique Galíndez, fueron publicados en el volumen de los Anales del Instituto de Medicina Experimental correspondiente al año académico 1945-1946.

La voz autorizada del Maestro no podía dejar de ser oída con motivo de la reunión de la XII Conferencia Sanitaria Panamericana, celebrada en Caracas en 1947. *Nuestra Medicina*, tal fue el título de la ponencia de Pi y Sunyer. Se trata de un estudio sobre la evolución de la Medicina.

Comienza con la interrogante: ¿Es la medicina una Ciencia?... Responde el autor: «En la hora presente el volumen de adquisiciones de la medicina científica no basta para informar con seguridad la práctica clínica. No basta sobre todo porque no ha sido centralizado lo bastante el producto de las observaciones, ni analizando con criterio matemático».

La medicina estadística acabará por imprimir carácter de ciencia al arte de curar, y su generalización nos conducirá a la medicina del futuro: la medicina sanitaria.

Tal es, en resumen el tema desarrollado por este gran erudito, con la amenidad que caracteriza todas sus producciones tan densamente científicas.

En 1947 ve la luz la primera edición de *El sistema neurovegetativo...*

En el tomo de «Physiological Reviews» correspondiente al año 1947, Pi y Sunyer publica una memoria titulada *The Regulation of the Respiratory Movements by Peripheral Chemoreceptors*. Esta publicación encierra un resumen de todas las investigaciones realizadas por el autor y por otros fisiólogos sobre los quimiorreceptores pulmonares.

El año de 1951 verá aparecer la primera edición de *The Bridge of Life*. Esta obra es, como su título lo indica, el puente que se apoya de un lado sobre las bases de la realidad, cruza el curso de la vida y se pierde del otro lado en el arcano.

Partiendo de la Física y de la Química, constituidas por hechos fácilmente demostrables, el autor nos conduce hacia los misterios de la conciencia y de la voluntad y nos lanza en los dominios de la Metafísica.

En 1954 apareció la segunda edición de su *Sistema neurovegetativo*, revisada y complementada en una extensa bibliografía tanto nacional como extranjera. Esta obra fue laureada con el Premio Purat por el Instituto de Francia.

La actividad tan fecunda de Pi y Sunyer no se ha limitado al campo de la Fisiología y de la Biología. Con incomparable maestría, ha trajinado por los senderos de la Filosofía y de las Letras. La mejor prueba de su versatilidad es *La novella del besavi*, una novela histórica que le hizo acreedor al máximo galardón de la literatura catalana, el «Premio Fastenrath».

En 1947, la Universidad Central de Venezuela confirió al profesor Pi y Sunyer el título de Doctor «Honoris causa». El Gobierno Nacional dio también pruebas de su reconocimiento a la meritoria labor del Maestro y le otorgó la «Medalla de Instrucción Pública».

La Promoción de Médicos Venezolanos, egresada de la Universidad Central en 1950, lleva el nombre de «Augusto Pi y Sunyer».

Al cumplirse la primera década de actividades del Instituto de Medicina Experimental, el profesor Pi y Sunyer se hizo acreedor a una honrosa jubilación. Esto no significa que se haya separado de nuestro máximo ins-

tituto docente. Prueba de ello es que el profesor Pi y Sunyer ha seguido colaborando activamente en todo cuanto signifique un adelanto para la cultura en nuestro país. Por su talla gigantesca de auténtico científico, el Maestro descuella muy por encima de la mayoría de sus contemporáneos. Sus méritos incontables le han hecho acreedor al más profundo respeto por parte de todos cuantos han tenido el honor, el privilegio y la dicha de contarse entre sus discípulos. En Pi y Sunyer existen indiscutiblemente dos aspectos: por una parte, el del sabio que, mediante el estudio, la observación y la experimentación, guiados por el razonamiento, ha logrado remontarse hasta las cimas más encumbradas del conocimiento científico; por otra, el hombre, de sensibilidad exquisita, de una generosidad que no conoce límites, de bondad paternal. Severo en sus apreciaciones porque sólo las inspira la justicia, aconseja provechosamente con la ayuda de su vasta experiencia. La obra por él realizada entre nosotros constituye una verdadera revolución en la docencia universitaria; gracias a la fundación del Instituto de Medicina Experimental y al fervor con que se ha dedicado a su labor, ha logrado hacer renacer en nuestra juventud estudiosa el interés por las ciencias experimentales. Por tantos y tan valiosos motivos, su fama trasciende los límites patrios y él es gloria y honra de nuestra Universidad.

Una placa de bronce, con la efigie del Maestro, colocada en la sede actual del Instituto de Medicina Experimental, recuerda a todos el significado de la obra realizada por el Maestro en su patria de adopción. Las futuras generaciones de estudiantes podrán ver en ella el testimonio sincero de la gratitud de sus primeros discípulos y colaboradores.

COL·LABORADORS

JOSEP ALSINA I BOFILL

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans.
President de la Societat Catalana de Biologia.
Ex-Professor Auxiliar de Patologia Mèdica a la Universitat Autònoma de Barcelona.

ROSSEND CARRASCO I FORMIGUERA

Assistent a l'Institut de Fisiologia de Barcelona (1921-1939).
Ex-Professor Agregat de Malalties de la Nutrició a la Universitat Autònoma de Barcelona.
Professor Titular de la Facultat de Medicina de la Universitat Central de Venèçuela, a Caracas (Càtedra de Fisiologia).

PERE DOMINGO I SANJUAN

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans.
Ex-Professor Agregat de Microbiologia a la Universitat Autònoma de Barcelona.

ALBERT FOLCH I PI

Ex-Professor Auxiliar de Malalties de la Nutrició a la Universitat Autònoma de Barcelona.
Professor de Farmacologia a l'Institut Politècnic Nacional. Mèxic.

JORDI FOLCH I PI

Professor de Neuroquímica. Harvard Medical School. Boston (Massachusetts), U.S.A.
Director d'Investigacions Científiques. McLean Hospital, Belmont. (Massachusetts), U.S.A.

HUMBERTO GARCÍA AROCHA

Director de l'Institut de Medicina Experimental. Caracas.

MARCEL GRANIER-DOYBUX

Cap de la Càtedra de Farmacologia de l'Institut de Medicina Experimental de la Universitat Central de Venèçuela. Caracas.

ANTONI ORIOL I ANGUERA

Ex-Professor Auxiliar de Fisiologia a la Facultat de Medicina de Saragossa.

Ex-Professor de Fisiologia a la Facultat de Medicina de Còrdova (Argentina).

Professor de Fisiologia a l'Institut Politècnic Nacional. Mèxic.

SANTIAGO PI I SUNYER

Ex-Catedràtic de Fisiologia a les Universitats de Saragossa, Cochabamba i Panamà.

CÈSAR PI-SUNYER I BAYO

Ex-Professor Auxiliar de Bioquímica a la Universitat Autònoma de Barcelona.

Director dels Laboratoris Syntorgan. Mèxic.

JAUME PI-SUNYER I BAYO

Ex-Catedràtic de Fisiologia a la Universitat de Santiago de Compostela, a la Universitat Catòlica de Xile i a l'Escola de Medicina Rural de l'Institut Politècnic Nacional de Mèxic.

Director del Departament Mèdic, Winthrop Products Inc., New York.

JOSEP PUCHE I ÀLVAREZ

Ex-Catedràtic de Fisiologia a la Universitat de València.

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

ENRIQUE TEJERA

Ministre d'Educació del Govern de Veneçuela quan fou fundat l'Institut de Medicina Experimental de Caracas.

JOSEP TRUETA

Professor d'Ortopèdia a la Universitat d'Oxford (Anglaterra).

RICARD VILARDOSA I CORMINAS

Llicenciat en Filosofia i Lletres. Barcelona.

PATROCINADORS

L'edició del present recull de treballs «AUGUST PI I SUNYER. L'HOME I L'OBRA», ha estat possible gràcies al patronatge dels següents senyors:

Pere Abelló i Vila
Josep Alsina i Bofill
Ignasi Aragó i Mitjans
Pere Babor i Boixeda
Ignasi Balaguer i Vintró
Màxim Bartolomé i Rodríguez
Oriol de Bolòs i Capdevila
Moisès Broggi i Vallès
Pere Calafell i Gibert
Ferran Calvet i Prats
Josep M. Canyadell i Vidal
Carles Carceller i Blay
Modest Casanovas i Viader
Ramon Casares i Potau
Arnau Casellas i Bernat
Josep Cornudella i Capdevila
Pere Domingo i Sanjuan
Jaume Elias i Cornet
Antoni Esteve i Subirana
Montserrat Farran i Comes
Enric Fernández i Pellicer
Josep M. Ferrando i Botet
Eduard Fornells i Martínez
Fèlix Fornells i Puig
Pere Gabarró i Garcia
Salvador Gil i Vernet
Jordi Gras i Riera
Jordi Guasch i Sagrera
Josep-Ramon Guix i Melcior
Francesc Jané i Correncà
Josep Laporte i Salas
Gonçal Lloveras i Vallès
Felip Margarit i Traversac
Agustí Marí i Guinart
Pere Martínez i Garcia
Josep M. Masons i Esplugas
Manuel Miserachs i Rigalt

Santiago Moix i Capdevila
Dionís Monton i Raspall
Francesc Morer i Fargas
Santiago Noguera i Moré
Joaquim Nubiola i Sostres
Joan Obiols i Vié
Josep Oriol i Anguera
Ramon Parés i Farràs
Jaume Pi i Figueras
Agustí Pedro i Pons
Manuel Piera i Flo
Joaquim Piñol i Aguadé
Eduard Pons i Tortella
Pere Puig i Muset
Joan Puig i Sureda
Antoni Puigvert i Gorro
Jordi Pujol i Soley
Joaquim Ramis i Coris
Bellarmí Rodríguez i Àrias
Joan Rusca i Vilardell
Lluís Sayé i Sampere
Tomàs Seix i Miralta
Carles Soler i Dopff
Manuel Subirà i Rocamora
Jaume Sunyer i Pi
Ramon Surinyac i Oller
Lluís Trias de Bes
Ramon Trias i Rubiés
Jaume Valero i Ribas
Lluís Vallmitjana i Rovira
Josep Vidal i Tort
Francesc Vila-Abadal
Jacint Vilardell i Permanyer
Josep Viñas i Riera
Josep Vives i Mañé
Conrad Xalabarder i Puig

LÀMINES

	<u>Després de la pàg.</u>
I. August Pi i Sunyer.	6
II. Facsímil de la portada del primer volum de «Treballs de la Societat de Biologia».	48
III. Primer treball publicat a «Treballs de la Societat de Biologia».	80
IV. Curset de Fisiologia experimental a l'Institut de Fisiologia de Barcelona l'any 1922.	112
V. Homenatge a Ramon Turró, que tingué lloc al Pauau de la Diputació de Barcelona el mes de desembre de l'any 1922	144
VI. Els col·laboradors de l'Institut de Fisiologia de Barcelona cap a l'any 1928	176
VII. Inauguració del nou local de la SOCIETAT DE BIOLOGIA DE BARCELONA, el 15 de maig de 1935	208

T A U L A

<i>Presentació</i> , per J. ALSINA I BOFILL	7
<i>August Pi i Sunyer, home</i> , per A. ORIOL I ANGUERA	13
<i>La vida anaeròbia</i> , per J. PI-SUNYER I BAYO.	33
<i>Iniciació a la Biologia experimental. La col·laboració amb Ramon Turró; estudis sobre la immunitat natural i adquirida</i> , per P. DOMINGO I SANJUAN	55
<i>Antecedents i situació actual del concepte de sensibilitat tròfica</i> , per J. PUCHE	71
<i>Les correlacions humoral i nervioses de la sensibilitat tròfica</i> , per S. PI I SUNYER	97
<i>Els reflexos nerviosos d'adaptació: reflexos de regulació respiratòria i glucèmica</i> , per R. CARRASCO I FORMIGUERA	121
<i>La bioquímica dels hidrats de carboni</i> , per C. PI-SUNYER I BAYO	147
<i>L'acció transformadora i fixadora en el metabolisme hepàtic</i> , per A. FOLCH I PI	185
<i>Antitòxia renal</i> , per J. FOLCH I PI	195
<i>Apunts sobre les característiques de l'ideari del doctor August Pi i Sunyer i el seu paralelisme amb el de Ramon Turró</i> , per R. VILARDOSA I CORMINAS	203
<i>August Pi i Sunyer, metge de capçalera i mestre</i> , per JOSEP TRUETA.	217
<i>L'obra del Mestre a l'Institut de Medicina Experimental de Caracas, Veneçuela, vista per autors veneçolans</i> , per E. TEJERA, H. GARCÍA AROCHA i M. GRANIER-DOYEUX	227
Col·laboradors.	241
Patrocinadors	243
Làmines	245



