

ELS REFLEXOS TRÒFICS GLUCEMIANTS

És a partir del llibre d'En Turró (1) que es precisa el concepte de sensibilitat tròfica. Les influències nervioses centrífugues damunt la nutrició dels orgues eren reconegudes de llarg temps; i, encara que es discuteixi avui llur mecanisme, tothom reconeix, per nombrosos i ja vulgars exemples, com és efectiva la intervenció nerviosa en el metabolisme; d'igual manera que ho és en tota funció.

Però si són tinguts per certs els que bé podríem anomenar *efectors químics*; del corrent centrípet, en canvi, originat per excitacions nervioses que provoquin les modificacions de la nutrició dels teixits, no se'n parlava concretament fins ara. I En Turró mateix es refereix a elles com un postulat que cal acceptar, encara que no estigui demostrat experimentalment. En Turró parla de la sensibilitat tròfica, considerant-la origen d'un ordre de cenestèsies, el ressò de les quals en la consciència es traduiria per aquells sentiments que desperta la deficiència química dels plasmes vivents: fam global, fams específiques, set.

Es donen, amb això, per implícites, excitacions que desvetlla la situació química dels orgues, de les quals excitacions deriven corrents que van als centres en què, inclús, poden provocar veritables sensacions. És cosa normal, però, que les tals excitacions no donin lloc a fenòmens de consciència, sinó que els actes fisiològics per elles governats es desenrotllin per dessota de la personalitat conscient, sumant-se a aquell conjunt indiscriminable, confús i proteiforme, a aquell conjunt de les més nombroses i diferents sensacions internes, que és la cenestèsia, sentiment fonamental de l'existència. Sols l'anormal agudització de la nota tròfica (de la mateixa manera que l'agudització de qualsevol altra nota interna, visceral, cenestèsica i també externa) donarà lloc a una sensació diferenciada.

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 recollírem aquesta noció (que tan fecunda s'ha mostrat i tant se n'ha de mostrar encara) i parlàrem de *reflexos* tròfics, atribuint-los tota la valor que han de tenir en els processos de regulació metabòlica (2). Aquest concepte de reflex tròfic, estenent la seva influència a les més diverses funcions, intervenint constantment, constituint el mecanisme més eficaç per tal d'assegurar la constància de la composició química dels organismes, ha de trobar interessants aplicacions en fisiologia, fent del seu estudi un dels més prometedors.

Avui, els nostres coneixements i els mitjans tècnics de què disposem ens permeten tan sols l'estudi de la regulació hidrocarbonada. És veritat que aquesta regulació és la de més importància, per la unificació metabòlica en l'organisme que fa de la glucosa (de la més diferent procedència, exògena i endògena) el material energètic tipus i, per tant, de més significació i, de molt, el més utilitzat.

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 imprescindible en què basar les nostres pròpies investigacions experimentals. Una vegada demostrat el reflex tròfic que reguli el metabolisme hidrocarbonat, serà lògic acceptar que els altres sectors de la nutrició, els més diferents, es trobin sotmesos a influències iguals o similars. I això tant més, que és provat que sorgeixen fams específiques d'altres principis nutritius, de la mateixa manera que s'observa diferenciada la fam d'hidrats de carbó.

I

Per la constant i exacta correlació entre la quantitat de glucogen en els muscles i en el fetge, segons l'estat fisiològic, no es pot dubtar de l'existència d'un perfecte factor de coordinació que lligui el metabolisme muscular amb l'hepàtic. El glucogen hepàtic baixa quan disminueix el muscular. El fetge i els muscles es troben estretament solidaritzats, perquè són els principals tei-

xits formadors de glucogen. És el muscle el que necessita l'aport del glucogen que li arriba del fetge; i així resulta més difícil (cosa natural) exhaurir el sistema muscular que el fetge. Però, recíprocament, en les grans descàrregues, per exemple per la picadura repetida, per la intoxicació florídica, els muscles acaben per cedir també llur glucogen, i es pot arribar, com es veu sobretot en la inanició, a aconseguir que en l'organisme no es trobi rastre de glucogen.

L'equilibri hepato-muscular s'estableix segurament per doble mecanisme, com l'equilibri entre el fetge i tots els altres teixits, en necessitar glucosa. Cal tenir en compte, sense cap dubte, un factor humoral: la concentració, la constant hidrocarbonada, que nosaltres anomenarem *tensió fisiològica* (3). Avui es troben en estudi les constants físico-químiques i químiques cel·lulars (4). És una constant de concentració, una relació entre teixits i plasmes circulants fixada en l'espècie, que intervé en primer terme en la repartició de la glucosa i, per tant, en l'economia del glucogen. Això es dedueix també dels treballs de Nishi (5) i Epstein i Baehner (6) sobre la hiperglucèmia per hemorràgia.

Però, ultra aquella acció *in situ*, per actes de partició, de difusió, de concentració o bé a distància per una influència química específica, ha d'ésser tingut en compte el factor nerviós. Els muscles, en treballar, gasten llur glucogen; i, no obstant això, si aquest treball no és extraordinari, llur proporció de glucogen a penes baixa: el que es gasta va essent substituït per la glucosa que els arriba del fetge, en el qual la quantitat de glucogen disminueix més ostensiblement. Així, com havem dit, pel treball exagerat, per la inanició, per la intoxicació florídica, poden arribar a exhaurir-se tots els dipòsits de glucogen. Jensen ho ha aconseguit, mitjançant les convulsions estrícniques, arribant fins a fer-lo desaparèixer del cor en la granota.

Diu Fürth (7): «Tant com l'organisme conté encara reserves hidrocarbonades, troben, els muscles en treball, manera i camí de procurar-se-les. Com això es faci, és avui encara una qüestió no resolta. S'ha pensat si, mitjançant l'excitació de les terminacions nervioses intramusculars, es podia reclamar com per telègraf, al gran dipòsit que és el fetge, la tramesa de nous materials; però aquesta relació nerviosa no l'ha demostrada ningú. Probablement no és el telègraf nerviós el que relaciona per a aquests afers el fetge i altres òrgans; no és per un mecanisme nerviós que s'explicaria l'auxili hidrocarbonat al

muscle necessitós. És més versemblant suposar que sigui la sang circulant mateixa la que, en baixar-hi la proporció de sucre, doni lloc, automàticament, a la mobilització de reserves.» Com es veu, aquest concepte és idèntic al nostre, i avui admès, de tensió fisiològica.

Els dos mecanismes, humoral i nerviós, aquí com enlloc, no s'exclouen. En la correlació hepato-muscular, en la regulació de la glucèmia hi intervé, sens dubte, la composició de la sang, la tensió de la glucosa, i potser també altres factors químics; però hi intervé així mateix el factor nerviós. És des de Cl. Bernard (8), i sobretot després de conegut el mecanisme de la glucosúria per picadura (descàrrega de glucosa pel fetge, hiperglucèmia, glucosúria), que no es pot discutir la influència nerviosa sobre la regulació hidrocarbonada.

És el fet fonamental que l'excitació de certes regions del pis del quart ventricle actua damunt del fetge augmentant el seu to glucogenolític, el que fa que es consumeixin les reserves de glucogen, i que la glucosa, consegüentment alliberada, passi en tal excés a la sang que doni lloc a la seva eliminació per l'orina. El mecanisme íntim de la descàrrega hepàtica no és conegut avui encara, com no ho són tampoc els mecanismes d'altres increments o inhibicions de to funcional, començant per la mateixa contracció muscular.

El bulb es troba, doncs, estretament relacionat amb el fetge, sobre el qual exerceix una acció continuada, com és continuada tota influència nerviosa, amb moments d'augment i de disminució del to. Del bulb parteixen excitacions centrífugues, que, per mediació del fetge, influeixen en la composició de la sang, com així mateix sobre la general regulació metabòlica.

Aquesta influència centrífuga rep, al mateix temps, influències superiors, cerebrals, tal com ho demostren, per exemple, els efectes metabòlics de l'emoció (9), i s'exerceix per vies ben determinades (10). Avui sabem si és ben certa la intervenció de diferents segments del sistema nerviós en el metabolisme, i el camí de les vies eferents. La primitiva hipòtesi, per la situació anatómica del punt de la picadura, havia d'ésser que les excitacions bulbars es transmetessin pel pneumogàstric. No és així. Ja veurem la importància del pneumogàstric en la constitució dels reflexos tròfics, i com les neurones d'associació de la seva arrel sensitiva intervenen en aquells reflexos, de manera que llur excitació desclogui el corrent centrífug; cosa semblant a la que succeeix en els centres respiratoris per la intervenció dels mateixos pneumogàstrics. Però aquests nervis no constitueixen la via centrífuga, almenys

tota la via centrífuga. La via d'excitació en la picadura és la dels esplànics. Això ha estat comprovat definitivament i completament pels estudis de Macleod i col·laboradors (11). L'excitació elèctrica de l'esplànic provoca la descàrrega glucogènica del fetge i la consegüent hiperglucèmia local o general, segons la intensitat i duració. D'igual manera es condueixen les fibres derivades de l'esplànic en el plexe celíac i les que van amb el pedicle hepàtic. La secció dels esplànics fa inefectiva la picadura, com així mateix la secció medul·lar a l'altura de les darreres vèrtebres cervicals o primeres dorsals.

Les fibres parteixen del centre bulbar, baixen per la medul·la cervical i dorsal fins als parells raquidis toràcics del cinquè al desè, passen a la cadena ganglionar simpàtica paravertebral del costat corresponent. Des d'aquí van amb els nervis esplànics, sobretot l'esquerre, i entren a formar part del plexe celíac, constituint o no noves sinapsis en els ganglis corresponents. D'aquest plexe van fibres a les vísceres abdominals altes, i ara ens interessen les que acaben (molt nombroses) en les suprarenals i les que van a constituir el plexe del pedicle hepàtic, que arriben al fetge per l'hílum. L'excitació d'aquestes fibres en qualsevol punt de llur trajecte, provoca, com la del centre bulbar on s'originen, la descàrrega de glucogen per part del fetge, la glucogenolisi, i, consegüentment, la hiperglucèmia.

Fins aquí ens trobem amb fenòmens referibles a tota innervació glandular d'efectes funcionals. La via esplànica conduiria les fibres provocadores de secreció de glucosa destinades al fetge, i és el glucogen una forma interdiària de reserva preparada i conservada per la cèl·lula en espera de transformar-la en el producte de secreció; cosa que veiem repetir-se en moltes secrecions. L'esplànic seria al fetge, en la seva funció glucògena, el que la corda del timpà és, per exemple, a la glàndula submaxil·lar.

Però cal preguntar-se si els fenòmens es realitzen tan senzillament: si es tracta d'una senzilla excitació nerviosa damunt del fetge, o bé si intervenen altres factors. Segurament el mecanisme és d'una major complexitat, i aquest cas constitueix un exemple típic de correlació nerviosa-humoral, per la influència que tingui la substància cromafí suprarenal damunt la glucogenolisi hepàtica, pel paper jugat per l'adrenalina en la regulació de la glucèmia.

II

Blum (12) descobrí, en 1902, que la injecció subcutània o intravenosa d'adrenalina és causa de glucosúria que dura unes hores, semblant, per la seva evolució, a la glucosúria per picadura. Pollak (13) establí amb precisió les relacions entre aquesta glucosúria i la coincident hiperglucèmia, en general desproporcionadament intensa. Doyon i Kareff (14) demostren que l'acció local de l'adrenalina, això és, que la seva injecció en les venes mesentèriques, determina un empobriment extrem del fetge en glucogen; Hitzmann (15) provà que existeix certa relació entre la intensitat del fenomen — hiperglucèmia, glucosúria — i la quantitat de les reserves de glucogen, etc. Veiem, amb això, que paral·lelament a la influència nerviosa (glucogenolisi augmentada per excitació de la via aferent), actuen factors hormònics; que la impregnació del fetge per l'adrenalina ocasiona hiperglucèmia, per igual mecanisme: descàrrega de les reserves hidrocarbonades.

Les relacions funcionals entre aquests dos mecanismes han estat objecte de recerques en gran nombre i de llargues i encara no acabades discussions. Seria necessari demostrar, en primer terme, si, pels efectes glucogenolítics de l'excitació de la via nerviosa eferent, és imprescindible la intervenció de l'adrenalina; això és, si la hiperglucèmia per picadura o per excitació esplànica no es produiria en animals en els quals, per diferents artificis, es fes impossible l'adrenalinèmia resultat d'aquella excitació. S'ha de provar, en una paraula, si la glucosúria per picadura no seria altra cosa, en últim resultat, que una glucosúria adrenalínica. I això s'ha intentat repetidament.

En primer lloc, s'ha investigat si la doble extirpació de les suprarenals fa inefectiva la picadura, l'excitació dels esplànics o la centrípete del pneumogàstric. Kahn i Starkenstein (16) així ho diuen, el mateix que Meyer i London, que sostenen la ineficàcia de l'excitació nerviosa fins uns quants dies després de l'extirpació suprarenal. En canvi, Stewart i Rogoff (17), en una sèrie de treballs recents, han provat que certs animals, després de l'extirpació d'una suprarenal i de l'enviació completa de l'altra (gats), i fins després de la doble capsulectomia (conills), viuen normalment sense pertorbacions i, per tant, regulant llur metabolisme hidrocarbonat, la glucèmia; i han provat també que, per la manipulació operatòria de les vísceres abdo-

minals, tan intensa que pugui fins a arribar a produir el *shock* i que, com ja sabem, és causa freqüent de glucosúria, no s'observa una major secreció d'adrenalina per part de les suprarenals, mentre que l'adrenalinèmia es produeix per la intoxicació estrícnica.

Cal tenir en compte, però, que és innegable la descàrrega adrenalínica per la picadura. S'extirpa una suprarenal i es determina la quantitat de substància cromafi existent en ella, s'opera la picadura, que és així d'efectes positius, i, en comparar la riquesa cromafi de la càpsula deixada amb la treta abans, es veu clara la diferència: com, en excitar la via nerviosa aferent, s'ha exagerat l'excreció adrenalínica (Kahn, 18). Aquests resultats han estat confirmats per Negrin amb el mètode de Spalteholz (19), i, a més, comparant, junt amb Sopena, pel mètode de Folin, Cannon, Denis, la riquesa mitjana d'adrenalina en càpsules d'animals d'una espècie abans i després de picar (20). Els resultats han estat concordants. Kahn (21) ha provat, a més, que la secció d'un esplàncic protegeix la càpsula corresponent de la descàrrega per la picadura; cosa que es comprèn bé, perquè, recíprocament, Stewart (22) havia vist descàrregues adrenalíniques per l'excitació dels esplàncics.

Hi ha, de fet, expulsió d'adrenalina capsular per la picadura i per l'excitació de la via eferent. Ara, si aquesta adrenalina produïda en excés pot trobar-se i actuar en la sang, ha estat cosa més discutida. Watermann i Smith (23), valent-se del mètode d'Ehrmann, han descrit resultats positius; però en canvi Kahn, (24), Brücke (25) i Negrin (26), utilitzant el de Trendelenburg, no ho han pogut confirmar. Gley i Quinquaud (27) ens mostren com desapareix ràpidament l'adrenalina en la sang, perquè és destruïda així que es va formant.

S'ha de tenir en compte, tal com diu Kahn, que poden ésser, no obstant, fisiològicament efectives quantitats d'adrenalina no revelables per cap dels mètodes de laboratori, tal com succeeix en molts casos evidents de glucosúria adrenalínica, en els quals l'efecte és marcat tot i no ésser possible descobrir l'excés d'adrenalina en la sang. No oblidem tampoc que Negrin, en col·laboració amb Hernández Guerra i Sopena (28), i paral·lelament Cervera (29), en el nostre laboratori, han demostrat la vasoconstricció per la picadura, l'augment de tensió arterial una vegada tallats els pneumogàstrics; és a dir, per una mena d'autotrendelenburg. Aquesta vasoconstricció és d'origen adrenalínic, ensems que directament nerviosa, com han demostrat

Houssay i Cervera (30) distingint els dos elements d'aquests fenòmens. Recordem, per acabar, que Cannon (31) demostra així mateix l'adrenalinèmia per excitació cerebral, per les emocions.

Avui és admès, en general, que si la hiperglucèmia per picadura no és una hiperglucèmia adrenalínica, l'hormona suprarenal juga, de totes maneres, un paper, i sens dubte important, en la glucogenolisi. I no sols en aquesta fase segona del metabolisme hidrocarbonat hepàtic, de despreniment de glucogen, sinó també en la de producció de reserves. Recordem que Pollak (32) ha trobat que, en el conill en inanició i amb les reserves de glucogen exhaurides per convulsions estrícniques, la injecció repetida i a dosis creixents d'adrenalina és causa d'acumulació de glucogen hepàtic, mentre que els múscles se'n troben exhaustes. S'exerciria una influència tònica per part de l'adrenalina, comparable a la del sistema nerviós: a la influència tònica també, però vigilant, reguladora, que impedeix pertorbacions quantitatives en un i altre sentit: Freund i Popper (33) ensenyaren com l'enervació del fetge dificulta la regulació glucògena, i, en conseqüència, com aquella enervació facilita l'acumulació anormal i trastorna la glucogenolisi. Una vegada més, veiem sinèrgiques les accions humorals i les accions nervioses; intervenció damunt el to hepàtic en les dues modalitats de la funció reguladora del metabolisme dels hidrats de carbó: formació i secreció.

Com obra l'adrenalina? ¿Directament sobre la cèl·lula hepàtica, o bé sobre l'aparell nerviós del fetge? En primer lloc recordem la influència abans esmentada de l'adrenalina *in situ*, ja per pinzellació del pedicle hepàtic, ja per injecció en les venes mesentèriques (Doyon i Kareff), i tot seguit els resultats de Hirayama i Loewy, que no han obtingut la hiperglucèmia adrenalínica després de la intoxicació inhibidora de les terminacions simpàtiques mitjançant la nicotina i la crisotoxina, i també els de Pollak (34), que afirmen que la secció del simpàtic, dels esplàcnics, no impedeix aquella hiperglucèmia. Macleod (35) ha trobat que, per a aconseguir la hiperglucèmia obtinguda per excitació esplàcnica, sembla necessari un cert to suprarenal. D'això hauria de deduir-se'n que l'adrenalina obra sensibilitzant (com fan altres hormones en altres sistematitzacions nervioses) les terminacions simpàtiques en el fetge, ja actuant sobre l'element nerviós, ja damunt la substància intermèdiària. Aquí també l'element humoral i el nerviós obrarien sinèrgicament, sumant, afavorint mútuament, llur acció. Així comprenem que pugui ésser

efectiva l'excitació simpàtica encara que no hi hagi intervenció suprarenal, i que, recíprocament, l'acció de l'adrenalina sigui prou, sense que augmenti el to nerviós, per a provocar la descàrrega del fetge; però que sigui, en canvi, la cosa normal la intervenció doble i mancomunada, paral·lela i solidària. Ens explicariem d'aquesta manera que siguin exactament comparables els efectes de la picadura i els de l'adrenalinèmia (Closson, 36).

L'acció hiperglucemiant de l'èter, que Keeton i Ross (37) creuen deguda a l'excitació de la via eferent per damunt de les fibres esplànquiques, pel fet que aquesta hiperglucèmia tòxica no es produeix amb tanta intensitat després de la doble esplacnotomia i que s'observa intensa malgrat l'enervació del pedicle hepàtic, fa creure, en efecte, en una hipersensibilització simpàtica que afavoreixi la descàrrega adrenalínica i, conseqüentment, la hiperglucèmia; mecanisme diferent de la sensibilització terminal per l'adrenalina. D'igual manera, esmentem les darreres investigacions de Cushny, Weed i Jacobson (38), que han observat que l'excitació de la hipòfisi en el gos produeix hiperglucèmia, que no s'observa després de la secció medul·lar (segona toràcica) ni després de la doble esplacnotomia. Apareix, en canvi, la hiperglucèmia tot i enervar el pedicle hepàtic. Es tractaria d'una influència central de les hormones hipofisàries, d'un augment d'excitabilitat dels centres, que devia ressonar damunt les suprarenals i el fetge. La sensibilització química pot tenir lloc a distintes altures de la via eferent.

En la intervenció de les suprarenals en la glucogenolisi, es tracta, doncs, d'una de tantes accions combinades en què intervenen conjuntament el factor nerviós i el factor hormònic. D'aquests mecanismes de correlació, i en particular de la correlació simpàtico-suprarenal, ens n'havem ocupat en altre lloc (39). Són el químic i el nerviós dos ordres de mecanismes interfuncionals que de cap manera s'exclouen, sinó que, contràriament, en l'ordre fisiològic, actuen al mateix temps i amb mútua dependència.

III

Queda, amb tot el que havem dit, demostrada la influència eferent de centres nerviosos sobre la glucogenolisi, en especial del centre bulbar i el trajecte de les vies bulbo-mielo-simpàtico-esplànquiques; i això tan bé si actua l'estímul nerviós directament com si es fa per mediació suprarenal, o si, com

és el més probable, intervé la funció nerviosa sinèrgicament amb la humoral.

Però queda per determinar si aquesta, positiva, és l'única influència nerviosa que rep el fetge en la seva funció glucogènica, o si arriben estímuls per altres camins; és a dir, si és aplicable al fisiologisme del fetge la sistematització que considera oposats en llur acció el sistema simpàtic i el parasimpàtic; en aquest cas, els esplàcnics i el pneumogàstric.

Fa pensar en la possibilitat d'això l'oposició motriu entre aquestes dues innervacions sobre les vísceres digestives, provada sobretot pels treballs de Bayliss i Starling (40): l'excitació del pneumogàstric intensifica el to gàstric i dels segments intestinals superiors: la de l'esplàcnic el deprimeix. Així falta (41) pogué afirmar que en el fetge actuen també aquestes dues influències contràries: l'una estimuladora del procés de desintegració glucogenètica amb intervenció suprarenal, l'esplàcnica; l'altra inhibidora, rebaixadora del to glucogènic, pel sistema parasimpàtic (pneumogàstric) amb intervenció pancreàtica. De l'equilibri d'aquestes dues influències oposades en resultaria l'equilibri en la glucèmia; i d'aquesta manera, en augmentar el to esplàcnic o suprarenal, o bé en baixar el pneumogàstric o pancreàtic, n'esdevindria la hiperglucèmia, i, en cas de prolongar-se el desequilibri, la diabetis, endocrina o nerviosa. Aquesta diabetis endocrina, sobretot d'origen pancreàtic o suprarenal; o també per altres alteracions de glàndules de secreció interna de funció sinèrgica, entre els grups ben coneguts i sens dubte arbitràriament exagerats, en la seva actuació contrària, per l'escola de Viena que els sistematitzà (42). Seria la més freqüent però conseqüència en general de perturbacions nervioses.

Es veu, doncs, que, paral·lelament a les oposades influències humorals sobre el to glucogènic, intervenen influències nervioses equivalents. De la mateixa manera que esplàcnics i pneumogàstrics actuen contràriament damunt la motilitat i segurament també damunt el treball de les glàndules digestives, hi ha fets que ens fan pensar en la influència depriment del pneumogàstric sobre el to glucogènic, en oposició a l'acció excitadora de l'esplàcnic. Bang (43) i altres han demostrat que, després de la vagotomia, creix la capacitat diastàsica del fetge, com en el cas de la picadura, de la glucosúria adrenalínica, florídica, etc. És veritat que Starkenstein (44) discuteix el fet, però Corral (45) descriu els efectes hipoglucèmians de l'excitació de fibres pneumogàstriques toràciques, inclús després de la destrucció

del plexe nerviós del pedicle hepàtic, el que faria pensar en la concomitància del factor humoral pancreàtic. Es, doncs, possible que pel pneumogàstic hi vagin fibres moderadores de la glucèmia que obrin, ja directament sobre el fetge, ja indirectament per excitació endocrina pancreàtica, o ja simultàniament per l'examinada acció conjunta dels dos factors coordinants, nerviós i humoral.

Això és el que avui es coneix del govern nerviós de la funció glucogènica del fetge, d'influències eferents del sistema nerviós, a partir del centre bulbar: la intervenció esplànica excitadora, ben demostrada, amb probable col·laboració cromaffi, i la intervenció pneumogàstica, inhibidora, dubtosa encara, i tal volta amb col·laboració pancreàtica. Queden així sistematitzats els elements que intervenen en la regulació nerviosa de la glucèmia per mediació del gran orgue metabolitzant, el fetge.

IV

Aquestes vies eferents, centrífugues, han d'estar en relació, en els centres, amb altres vies d'associació i amb vies centrípetes aferents. De l'acció de les vies d'associació ja n'hem parlat en recordar com els centres superiors, la mateixa escorça gris cerebral, influeixen en la glucèmia (cas de les emocions, per exemple). Falta assenyalar ara el que avui es conegui d'influències reflexes.

En primer lloc, l'excitació del cap central del pneumogàstic, com provà ja Cl. Bernard i confirmà Starkenstein (46), provoca hiperglucèmia fins en els animals descapsulats. L'excitació es transmet centrípetament al centre bulbar, i d'allà, per via esplànica, al fetge. En efecte, aquesta excitació aferent és comparada per Fürth (47) a l'excitació de l'esplànic (cap perifèric), a la picadura, a la influència de l'asfíxia (Bang, 48) etc., factors d'hiperglucèmia el mecanisme d'acció dels quals avui coneixem.

És veritat que Macleod (49) cregué que aquesta excitació del pneumogàstic produís la hiperglucèmia per l'asfíxia ocasionada per pertorbacions de la motricitat respiratòria, consegüents a l'excitació del pneumogàstic. Sotmetent els animals a la respiració artificial amb aire excessivament oxigenat, no es produeix la hiperglucèmia; però últimament el fisiòleg canadenc (50) ha deixat d'usar, per als seus experiments, la sobreoxigenació, convençut

que els efectes de l'oxigen en excés damunt els centres bulbars, les alteracions que d'aquell excés s'esdevenen sobre la reacció actual de la sang i a seguit sobre la glucèmia (deprimint-la, segons és sabut), modifiquen i encobreixen els resultats obtinguts.

No és sols el pneumogàstic via aferent del reflex glucemiant. Per altres diferents nervis sensitius, i especialment per excitacions dolorígenes, es pot influir sobre la glucèmia (51). Assenyalem, en primer lloc, les excitacions sensitives del simpàtic abdominal, causa freqüent d'hiperglucèmia (52): operacions, manipulacions, diferents substàncies aplicades dintre o fora els budells; tota la quantitat de fets interessants adduïts per Pflüger (53) en voler negar la secreció interna del pàncreas intervenint en la regulació glucèmica.

Són moltes, sens dubte, encara que no estiguin determinades, les vies sensitives, viscerals i perifèriques, que poden influir en la glucèmia, actuant pel trajecte abans descrit, la *via efectora comú*, tal com succeeix en tot reflex. Però la doctrina dels reflexos glucemiants, dels reflexos tròfics, no serà completa i científica fins a tant que no es determini l'excitant específic, o els excitants específics, i les particularitats de llur actuació, de tal manera que es pugui entreveure l'adequació de la resposta. Les observacions suara recordades ho són d'excitacions per estímuls arbitraris, de laboratori, elèctrics, tal com s'empren sovint en l'obtenció experimental de reflexos de la vida de relació. Tingui's en compte que no s'ha constituït la doctrina dels reflexos fins que s'ha pogut establir la relació qualitativa i quantitativa entre l'estímul i l'efecte, fins que s'ha pogut provar l'adequació de l'acte motor.

Veurem aquí que aquesta rigorosa adequació, l'especificitat de l'estímul i la coordinació perfecta de la resposta, existeixen també en produir-se el reflex glucemiant.

V

Tornem a dir que el consum de glucosa pels músculs en treball és un dels més determinats motius de descàrrega compensadora en el fetge. L'exercici intens, la faradització, les convulsions estrícniques, poden arribar a exhaurir les reserves de glucogen musculars i hepàtiques. El treball muscular és causa d'hiperglucèmia. La relació de glucogen entre múscles i fetge és tan precisa i tan exacta, que sols es comprèn per mediació d'un lligam nerviós. El fetge

va cedint glucosa, per hidròlisi del glucogen, progressivament i gradualment, segons les necessitats metabòliques, i en particular les dels múscles (Weiland, 54). Hem observat, com direm en un treball que tenim en preparació, que la secció de la medulla lumbar impedeix la hiperglucèmia per fam local del tren posterior. Juguen un paper en la regulació de la glucèmia les vies sensibles medul·lars.

De la mateixa manera que el consum muscular, la necessitat d'accelerar les combustions, sigui quin sigui el motiu, exagera el reflex glucemiant. Es tracta aquí de veritables excitants específics, que obren adequadament, tan qualitativament com quantitativament.

Els múscles constitueixen per definició els òrgans de la producció tèrmica, sobretot en els animals de sang calenta: les contraccions repetides i violentes, el to augmentat, les convulsions clòniques o tòniques eleven la temperatura; el repòs, la paràlisi, la curarització, la deprimeixen. La regulació tèrmica s'exerceix combinant mecanismes físics i químics: els primers, en especial (de facilitació de la irradiació), per defensar-se contra la calor, i els segons (de superproducció tèrmica) contra el fred (Rubner).

Doncs bé, aquesta superproducció tèrmica es fa intensificant el metabolisme, i sobretot el metabolisme hidrocarbonat en els múscles, el foc principal on es crema la glucosa.

Es comprèn, així, que la defensa contra el fred sigui, pels seus efectes tròfics, equivalent al treball muscular: una i altre consumeixen glucosa i, és clar, glucogen; i una i altre han de posar en joc els reflexos glucemiants.

La intervenció del sistema nerviós en la regulació tèrmica és avui cosa que es té per axiomàtica. Des dels experiments clàssics de Pflüger, demostrant que la secció medul·lar impedeix aquella regulació en les metàmeres corresponents (les quals esdevenen poiquilòtermes), fins a arribar als treballs recents de O'Connor (55) sobre el control de la regulació tèrmica de la temperatura animal, trobem proves repetides de l'existència de reflexos tròfics de distinta mena que intervenen en l'economia de la calor en l'organisme.

La regulació de la temperatura és un procés de molta complexitat: intervenen influències directes damunt dels centres (temperatura de la sang i dels teixits); però també influències sensibles (temperatura de la pell). Tant en la defensa contra el fred (com havem dit, predominantment química, tròfica)

com en la defensa contra la calor (d'ordre físic: vasodilatació perifèrica, suor exagerada, polipnea tèrmica, etc.), és evident la intervenció dels corrents nerviosos aferents, sensitius, moguts per la temperatura ambient, sentida per la pell (56).

Aquestes influències sensitives es resolten en nombroses i diferents reaccions en arribar al bulb. Allà, en efecte, poden provocar reflexos de mena diferent: ja actuant damunt el centre de la vasomotricitat, de la secreció de la suor, del ritme respiratori, damunt del to muscular general; ja, finalment, influint en el centre glucemiant, regulador del metabolisme hidrocarbonat. Recordem ara la importància que, segons Stefani (57), té el pneumogàstric en el procés de la termoregulació. I no sols el pneumogàstric, sinó altres nervis ben diferents, com hem vist. El mateix Stefani (58) sistematitzà recentment resultats propis aconseguits per una llarga obra experimental sobre la innervació del metabolisme i els treballs dels germans Cavazzani (1892-94) referents als nervis glucosecretors i també els treballs de Berti, Roncato (1903-1909) i Rossi (1915) respecte dels glucoinhibidors.

És en els actes de la termoregulació, sens dubte, on es mostren amb major evidència els efectes dels reflexos tròfics. El to muscular, com el treball, és una manifestació de la intensitat nutritiva. I la quantitat de calor produïda pels múscles depèn de llur treball o d'increment del to fins a arribar a la contractura o contraccions fibrilars; estats, tots aquests, determinats per influència nerviosa.

Com una natural conseqüència d'això, del més gran consum de glucosa que tot augment del to muscular suposa, s'observa la congruent mobilització hidrocarbonada, en defensar-se l'animal del fred: la descàrrega del fetge i la hiperglucèmia resultant. Disposa així el múscle del combustible necessari per a subvenir al més gran consum. Es tracta, com es veu, d'un mecanisme absolutament comparable a la descàrrega reflexa pel treball muscular.

Existeix, efectivament, una estricta relació entre la regulació de la temperatura i el metabolisme, en particular dels hidrats de carbó. En temps freds, com en totes les circumstàncies en què calgui reforçar la producció tèrmica, es facilita la glucogènia i la glucogenolisi. Així succeeix en la febre, cas dels més evidents i típics de sobreproducció de calor. Hi ha despreniments glucogènics en el fetge sota la influència del sistema nerviós (Lepine i Bouldon, 59) i, consecutivament, hiperglucèmia.

Per idèntic motiu, en el refredament es produeixen iguals efectes. Ja Embden, Lüthje i Liefemann (60) arribaren a resultats contraris dels esperats en estudiar la influència del fred i del treball, en gossos diabètics per l'extirpació del pàncreas: en lloc de disminuir la glucosúria pel treball i pel refredament, trobaren que augmentava. Això lliga perfectament amb els fets descrits per nosaltres (61) amb referència al metabolisme hidrocarbonat dels gossos sense pàncreas, més o menys glucosúrics segons l'estació: l'hivern afavoreix la glucosúria. En tot cas, la falta del pàncreas és causa de pertorbacions molt greus del metabolisme, i, a data en general breu, ocasiona la mort de l'animal, tal com descrigueren Minkowski i Mering. Es produeixen una sèrie de trastorns equivalents als de la inanició, amb destrucció anormal de matèries nitrogenades i amb profundes alteracions del metabolisme dels hidrats de carbó, que es tradueixen gairebé sempre per glucosúria. No obstant, algunes vegades (malgrat que l'extirpació del pàncreas sigui en absolut completa) la glucosúria no s'observa; i aquests casos excepcionals són més freqüents a l'estiu que a l'hivern. Nosaltres, en publicar el treball en què això es comentava, vàrem relacionar aquests fets amb les necessitats de la regulació tèrmica. A l'hivern, en què el consum és molt més actiu, els hidrats de carbó, o les matèries que poden produir-los, han de trobar-se en potència de mobilització més àgil, els materials glucogeniants han d'ésser més làbils; en una paraula, tot, en l'organisme, ha de trobar-se en un estat de més alta tensió glucògena. Per això, a l'hivern, l'alliberació de glucosa és més fàcil, i la producció d'hiperglucèmia i glucosúria afavorida. Quan, inversament, les temperatures externes són més altes, el metabolisme hidrocarbonat s'adapta a un to menys intens, es produeix una major fixesa, una major estabilitat de la molècula glucogeniant, i resulta així més difícil la superproducció de sucre. Aquesta *educació metabòlica* es fa, sens dubte, per mediació del sistema nerviós, cosa que no exclou de cap manera la intervenció de factors humorals.

Ha estat, en efecte, repetidament demostrada la influència de la temperatura ambient sobre la glucèmia. En refredar un animal s'empobreix de glucogen el fetge i tot l'organisme (62), amb el corresponent augment de glucosa en la sang (Freund i Marchand (63), Bierry i Ranc (64). La hiperglucèmia s'observa també, segons Lepine, Bouloud i altres, en la febre de suficient duració, i sembla existir una certa relació entre la valor de la glucèmia i la

temperatura de les diferents espècies en opinió de Bierry i Fandard (65), i el volum dels animals. Per aquest mecanisme, en forçar-se la termogènia, es facilita la glucosúria.

Gaglio descriu, en els animals curaritzats i sotmesos a la respiració artificial, lleugera glucosúria, que classifica entre les tòniques. Aquesta glucosúria no es presenta conservant els animals a temperatures de 37°-40°, i, en canvi, es fa més forta, i tant més com més s'abaixa la temperatura ambient. Lattes (66) ha trobat així mateix relació entre la intensitat de la glucosúria en la intoxicació floridzínica i la temperatura exterior. I, sense aquests artificis tòxics, Graham Lusk (67) demostrà el consum augmentat de glucogen pel tremolor *a frigore*; Böhm i Hoffmann (68) han provocat la glucosúria experimental en animals mitjançant banys freds o voltant-los de glaç, i Glässner l'ha observada en l'home després de llargues immersions fredes (69).

Igual que la temperatura, posa en acció el reflex glucemiant la inanició, l'exhauriment, la sola disminució de les reserves de glucogen en els teixits, en particular en els muscles. Ja hem vist la influència del treball, de l'activitat del sistema muscular en la regulació tèrmica, de tot allò que representa consum de reserves. És sempre, fonamentalment, el mateix procés: disminució de les reserves de glucogen extrahepàtiques, un motiu de la descàrrega en el fetge. Tot seguit que (sigui per la causa que es vulgui: treball, fred, inanició) baixa d'un cert límit el contingut de glucogen en els teixits, s'exagera el to del reflex glucemiant.

El cas de la inanició, en les seves distintes modalitats, és ben conegut. El glucogen desapareix dels muscles i del fetge per la inanició, i Hawk (70) remarcà com la dieta predisposa a la glucosúria. D'altra banda, recordem la *diabetis per fam* del gos, i la *diabetis dels vagabunds* en l'home.

Tot el que sigui *buidament* de sucre en qualsevol lloc de l'organisme és causa de la mobilització compensadora, acudint a les reserves. És un fet d'adaptació, com n'hi ha tants, de defensa. I en aquesta mobilització hi intervé (no és l'únic factor, és clar) l'element nerviós. Així, actuen pel mateix mecanisme el treball, el fred, la inanició autèntica, la intoxicació floridzínica (que, obrint el ronyó a la glucosa, liquida ràpidament les reserves, exhaureix de sucre l'organisme), la diabetis pancreàtica com l'anomenada *essencial*, i tant si es tracta, en aquests últims casos, d'un in-

crement primari de la tensió glucògena, sobreproducció de sucre, com sostingueren Chauveau i Kaufmann (71); com de la dificultat de l'aprofitament de la glucosa per pertorbacions de la glucolisi, segons l'escola de Lepine (72), o bé de l'absència del factor intermediari que Allen (73) anomena *amboceptor*. El fet, qualsevol que sigui la hipòtesi certa, és que actua una influència estimuladora sobre la glucogènia: primitiva en la primera de les hipòtesis (pujant el to de la tensió glucògena, tal com puja el de la termogènia en la febre); secundària en l'altra, per les reclamacions tròfiques dels teixits, que es trobarien sense glucosa (aquella glucosa que no poden aprofitar i que, en el metabolisme, hauria d'ésser substituïda per altres materials nutritius).

Diguem, doncs, en conclusió, que, essent innegable la influència nerviosa aferent en la regulació glucèmica, evident la intervenció en ella de centres distints, demostrada també la influència centrípeta per l'estimulació dels nervis sensitius cutanis, en el cas de la defensa contra el fred i així mateix d'altres nervis sensitius, i provada l'estricta adaptació de l'efector tròfic — glandular hepàtic en l'exemple que havem examinat de la glucogènia — adaptació qualitativa i quantitativa al corresponent estímul damunt del receptor; queda tancat l'arc del reflex glucemiant, equivalent a tota altra mena de reflexos, i arc que pot ésser posat en joc igualment per estímuls interns o externs de diferent naturalesa i els quals actuarien damunt de l'efector per *la via centrífuga comú*. S'obre camí amb això a la doctrina dels reflexos tròfics intervenint en el complex i fonamental procés de regulació del metabolisme, ço és, tot un camp inagotable a la recerca experimental!

AUGUST PI SUÑER.

NOTES BIBLIOGRÀFIQUES

- (1) R. TURRÓ: *Les Origines de la Connaissance*. Paris, 1914.
- (2) A. PI SUÑER: *Conferencia en la R. Acad. de Med.* Madrid, 1916.
- (3) PI SUÑER i TURRÓ: *XVI Cong. Intern de Med.* Budapest, 1909.
- (4) MAYER i SCHAEFFER: *Journ. de Phys. et de Path. gén.* XVI, 1, 1914. — E. TERROINE: *Ibid.*, XVI, 212, 1914.
- (5) M. NISHI: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LXI, 186, 1909.
- (6) EPSTEIN i BAEHR: *Journ. of Biol. Chemistry*. XVIII, 21, 1914.
- (7) O. VON FÜRTH: *Probleme der phys. und path. Chemie*. II, 221, 1913.
- (8) CL. BERNARD: *Leçons sur la Physiologie expérimentale*. 1, 296, Paris, 1855.
- (9) W. B. CANNON: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. 70, New York i Londres, 1915.
- (10) CANNON i DE LA PAZ: *The amer. Journ. of Phys.* XXVIII, 64, 1911.
- (11) J. R. MACLEOD: *Ibid.*, XIX, 388, 1907. — MACLEOD i PEARCE: *Ibid.*, LXXVIII, 415, 1915.
- (12) O. BLUM: *Arch. für die ges. Phys.* XL, 628, 1902.
- (13) L. POLLAK: *Arch. für exper. Path. und Pharm.* LXI, 166, 1909.
- (14) DOYON i KAREFF (cita de POLLAK): *Loc. cit.*
- (15) G. HITZMANN: *Arch. für exper. Path. und Pharm.* LXI, 231, 1909.
- (16) KAHN i STARKENSTEIN: *Arch. für die ges. Phys.* CXXXIX, 181, 1911.
- (17) STEWART i ROGOFF: *Journ. Pharm. exper. Ther.* XI, 1, 1917. — *The amer. Journ. of Phys.* XLVIII, 397, 1919.
- (18) H. KAHN: *Arch. für die ges. Phys.* CXL, 254, 1911.
- (19) J. NEGRIN: *Treballs de la Societat de Biologia*. II, 123, 1914.
- (20) NEGRIN i SOPEÑA: *I Congreso Nacional de Medicina*. Madrid, 1919.
- (21) K. KAHN: *Arch. für die ges. Phys.* *Loc. cit.*
- (22) J. N. STEWART: *Journ. of exper. Med.* XIV, 377, 1911.
- (23) WATERMANN i SMITH: *Arch. für die ges. Phys.* CXXIV, 198, 1908.
- (24) H. KAHN: *Ibid.* CXXVIII, 519, 1909.
- (25) TH. VON BRÜCKE: *Münchener med. Wochenschr.* 26, 1911.
- (26) J. NEGRIN: *Arch. für die ges. Phys.* CXLV, 311, 1912.
- (27) GLEY i QUINQUAUD: *Journ. de Phys. et de Path. gén.* XVII, 807, 1917. — E. GLEY: *Quatre leçons sur les sécrétions internes*. Barcelona, 1917; Paris, 1920.
- (28) NEGRIN, HERNÁNDEZ GUERRA i SOPEÑA: *I Congreso Nacional de Medicina*. Madrid, 1919.
- (29) L. CERVERA: *Treballs de la Societat de Biologia*. V, 331, 1917.
- (30) B. A. HOUSSAY: *Asociación Med. Argentina*, 10 nov. 1919. — HOUSSAY i CERVERA: *Ibid.*
- (31) CANNON, STROHL i WRIGHT: *The amer. Journ. of Phys.* XXIX, 280, 1911.
- (32) L. POLLAK: *Loc. cit.*
- (33) FREUND i POPPER: *Bioch. Zeitschr.* XLI, 56, 1912.
- (34) L. POLLAK: *Loc. cit.*
- (35) MACLEOD i PEARCE: *The amer. Journ. of Phys.* XXIX, 419, 1912.

- (36) O. E. CLOSSON: *Ibid.* XVII, 126, 1906.
- (37) KEETON i ROSS: *Ibid.* XLVIII, 146, 1909.
- (38) CUSHNY, WEED i JACOBSON: *Ibid.* XXXI, 256, 1913.
- (39) A. PI SUÑER: *La Unidad funcional*, 143. Barcelona, 1918.
- (40) BAYLISS i STARLING: *Journ. of Phys.* XXIV, 99, 1899 i XXVI, 125, 1901.
- (41) FALTA, NEUBURG i NOBEL: *Zeitschr. für klin. Med.* LXXII, 97, 1911.
- (42) EPPINGER, FALTA i RUDINGER: *Ibid.* LXVI, 1908 i LXVII, 1909, etc.
- (43) BANG, LJINGDAHL i BÖHM: *Hofmeisters Beiträge*. IX, 408, 1907.
- (44) E. STARKENSTEIN: *Bioch. Zeitsch.* XXIV, 191, 1910.
- (45) J. M. DE CORRAL: *Anal. de la Junta para Ampl.* XVII, 173, 1918.
- (46) E. STARKENSTEIN: *Zeitschr. für exper. Path.* X, 212, 1911.
- (47) O. VON FÜRTH: *Loc. cit.* II, 300; Leipzig, 1913.
- (48) BANG i STENSTRÖM: *Bioch. Zeitschr.* L, 437, 1913.
- (49) J. R. MACLEOD: *Loc. cit.*
- (50) MACLEOD i PEARCE: *Loc. cit.*
- (51) O. VON FÜRTH: *Loc. cit.* II, 292, 1913. — W. B. CANNON: *Loc. cit.* 69, 1915.
- (52) O. MINKOWSKI: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LVIII, 271, 1903.
- (53) E. PFLÜGER: *Arch. für die ges. Phys.* CVI, 181, 1905; CXXII, 267, 1908; CXXIV 529, 632, 1908; CXXVIII, 125, 1909; etc.
- (54) W. WEILAND: *Deutsch. Arch. für klin. Med.* XCI, 223, 1908.
- (55) J. M. O'CONNOR: *Prooced. Roy. Soc.* LXXXIX, 201, 1906.
- (56) J. M. O'CONNOR: *Journ. of Phys.* LII, 267, 1919.
- (57) A. STEFANI: *Archivio di Fisiologia*. V, 258, 1908.
- (58) A. STEFANI: *R. Accad. dei Lincei*. XII, 5.^a serie, fasc. VI, 1918.
- (59) LEPINE i BOULOD: *C. R. de la Soc. de Biol.* LXIX, 379, 1910.
- (60) EMBDEN, LÜTHJE i LIEFEMANN: *Hofmeisters Beiträge*. X, 265, 1907.
- (61) PI SUÑER i TURRÓ: *Loc. cit.* 1909.
- (62) O. VON FÜRTH: *Loc. cit.* II, 222, 1913.
- (63) FREUND i MARCHAND: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LXXII, 276, 1913.
- (64) BIERRY i RANC: *C. R. de la Soc. de Biol.* LXXVII, 386, 1914. — FREUND i MARCHAND: *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* CX, 120, 1913.
- (65) BIERRY i L. FANDARD: *C. R. de l'Acad. des Sciences*. CLIV, 1717, 1913.
- (66) L. LATTES: *Arch. per le Scienze Med.* 3, 1908.
- (67) GRAHAM LUSK: *The Amer. Journ. of Phys.* XXVII, 427, 1911.
- (68) H. LÖWIT: *Arch. für exper. Path. u. Pharm.* LX, 236, 1908.
- (69) K. GLÄSSNER: *Wiener klin. Woch.* XIX, 920, 1906.
- (70) R. H. HAWK: *The amer. Journ. of Phys.* X, 37, 1904.
- (71) CHAUVEAU i KAUFMANN: *C. R. de la Soc. de Biol.* III, 10 i 17, 1894. — *Arch. de Phys.* XXVII, 209, 266, 287, 385, 1895.
- (72) Vegi's E. LÉPINE: *Le diabète sucré*. Paris, 1909.
- (73) F. M. ALLEN: *Studies concerning Glycosuria and Diabetes*. Cambridge, Mass, 1913.