

INFLUÈNCIA DE L'ASFÍXIA SOBRE LA GLUCÈMIA

per

J. PUCHE ÀLVAREZ

En un treball anterior (1) vaig exposar una sèrie d'experiments per a estudiar els efectes que exercia l'asfíxia sobre el nivell glucèmic, treballant amb gossos als quals seccionava prèviament les vies nervioses d'efector adrenal i d'efector hepàtic.

L'ús de l'estímul asfíctic ja havia estat utilitzat amb gran èxit i uniformitat en els resultats per un gran nombre d'investigadors en la determinació de les vies eferents que condicionen els mecanismes de la hiperglucèmia asfíctica. C. Bernard (2), Eckhardt (3), Dastre (4), Morat i Dufour (5), Macleod i Mac Cormick (6), Stewart i Rogoff (7), Cannon (8), Anrep (9), Houssay i els seus col·laboradors (10), Cannon i Carrasco Formiguera (11) i tants d'altres que no citem per a no fer inacabable aquesta referència.

La via adrenohepàtica va quedar determinada d'una manera definitiva; la intervenció d'un factor humoral i d'un factor nerviós en el desencadenament dels mecanismes glucogenolítics, pot considerar-se com una adquisició que descansa sobre fonaments segurs; així quedà amortida una de les més vives polèmiques científiques d'aquests últims anys.

Em va semblar d'interès utilitzar aquesta tècnica per veure si un cop suprimida la via nerviosa adreno-hepàtica, tan repetidament i apassionadament explorada, podien apreciar-se modificacions en la regulació del nivell glucèmic. Crec haver estat el primer d'aventurar-me amb aquesta idea per aquesta via inexplorada. Els resultats que vaig consignar en el meu primer treball establiren el fet experimental en les seves línies generals, però era necessari confirmar-lo una i altra volta i desfer amb nous experiments les objeccions que em vaig poder fer poc després.

Cl. Bernard estableix una diferència en estudiar els efectes obtinguts amb l'asfíxia sobre la glucogenolisi, atribuint a l'asfíxia lenta i progressiva un efecte hipoglucèmic, degut, segons ell, a un esgotament de les reserves del glucogen hepàtic. Bang i Stentrom (12) troben en l'asfíxia aguda l'efecte hiperglucèmic observat per tots els autors, però en l'asfíxia lenta sostenen que els animals poden morir sense presentar hiperglucèmia ni un sol moment. Són aquestes les soles referències, trobades en la bibliografia, que s'apartin del clàssicament acceptat.

Tornant als meus experiments de 1926, de llur lectura es pot deduir el següent : l'asfíxia aguda, quan està interrompuda la via adrenohepàtica, produeix una minva de la glucèmia, minva que assoleix les seves valors més baixes a l'hora de realitzada l'excitació, i el retorn de la qual al nivell normal és molt lent o no té lloc. La intervenció d'un factor nerviós vagal sobre els mecanismes de la gluco-regulació sembla evident.

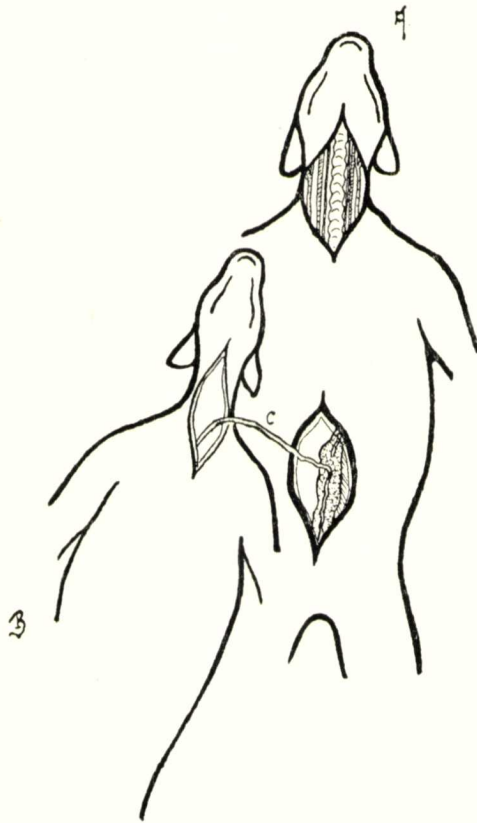
Entre altres, es podia fer una seriosa objecció als meus primers resultats, i era la forta alteració circulatòria que l'asfíxia produïa en algunes experiències. En efecte, practicant la secció del vagus amb la meua tècnica (per via

toràtica), per sota de l'emergència dels filets cardíacs, o bé en altres casos en què respectava la integritat dels nervis en tot llur trajecte, prèvia doble esplanctomia (via toràtica), trobava, a conseqüència de l'obstrucció asfíctica, una intensa bradicàrdia i inclús l'atur del cor durant alguns segons. Però els experiments d'aquesta classe demostraven amb tota eloqüència que l'efecte hiperglucèmic de l'asfíxia depenia en absolut de la integritat dels elements nerviosos d'efector adrenohepàtic (esplàncnic) i no de les condicions d'asfíxia humoral que poguessin afectar directament el fetge o el pàncreas, contra el que suposen Tatum i Atkinson (13) i Macleod (14).

Intentant resoldre aquestes qüestions, vaig començar una nova sèrie d'experiments.

Tècnica. — Els experiments que consigno a continuació foren realitzats, com els anteriors, en gossos cloratosats i en dejú. L'asfíxia era produïda també per obstrucció ràpida i completa de la tràquea durant períodes d'un a dos minuts, separats entre si per intervals de la mateixa durada. La glucèmia ha estat determinada en tota la sèrie amb el mètode d'Hagedorn-Jensen, treballant sobre filtrats de Folin.

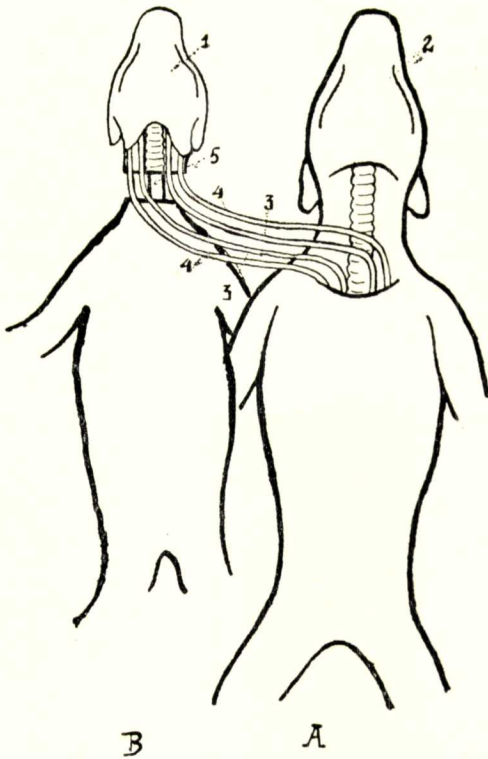
En un primer lot les experiències foren realitzades sobre animals als quals, a més de la secció d'ambdós esplàncnics, seccionàvem també els filets vagals que van al cor. La secció d'aquests filets es realitza practicant una ampla incisió a nivell del tercer espai intercostal dret. El control de la supressió dels filets vagocardíacs es va obtenir mitjançant el registre de la pressió arterial, observant, a més, les modificacions de la freqüència cardíaca. Per a comprovar si realment la hipoglucèmia dels nostres experiments era deguda a la intervenció del factor nerviós vagal, vaig seccionar en dos animals d'aquesta sèrie els nervis vagus en el coll i en el tòrax, per sota del cor.



Esquema I

Anastòmosi pancreàtic-iugular

Una altra sèrie d'experiments fou portada a cap valent-me de la tècnica de La Barre (15) (anastòmosi pancreàtic-jugular : vegi's esquema 1). En aquests casos determinava les corbes de glucèmia en els dos gossos, i algun cop en la sang circulant per l'anastòmosi. L'anastòmosi pancreàtic-jugular es mantenia durant un pe-



Esquema II

A, gos transfusor; B, gos transfós; 1, cap en connexió amb el seu tronc pels nervis vagus (5); 3, caròtides; 4, iugulars.

ríode de quinze a vint minuts, produint l'estímul asfíctic en el gos donador (B) durant la transfusió. Hem d'advertir que la transfusió per si sola no determina efectes apreciables sobre el nivell glucèmic del gos receptor (C). En alguns casos d'aquesta sèrie, a més de seccionar els esplàncnics en el gos donador (B), vaig fer el mateix amb el gos receptor (C) per a descartar la possibilitat que la

persistència dels nervis esplàncnics en aquest pogués emascarar els resultats.

Finalment ens semblà interessant realitzar una nova sèrie d'experiments per a estudiar els efectes de l'asfíxia del cap aïllat d'un gos (B) en connexió amb el seu tronc solament pels nervis vagus, segons la tècnica de Heymans (16) (vegi's esquema 11). A més, consigno un lot de comprovació per a establir la forma de comportar-se la glucèmia en el tronc de gossos decapitats, mantinguts en vida mitjançant la respiració artificial.

Experiment 1

23-XI-1928. Gos de 9 kg. Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
13 h.	1. ^a presa	1'20
(Secció esplàncnics i secció filets vagocardíacs)		
15 h.	2. ^a presa	1'10
15.30 h.	3. ^a presa	1'08
16 h.	4. ^a presa	0'98
16.15 a 16.20 h.	Asfíxia.	
16.30 h.	5. ^a presa	0'78
16.45 h.	6. ^a presa	0'69
17 h.	7. ^a presa	0'85
17.15 h.	8. ^a presa	0'82
17.30 h.	9. ^a presa	0'84
17.45 h.	10. ^a presa	0'90
18.15 h.	11. ^a presa	0'96
18.30 h.	12. ^a presa	1
19 h.	13. ^a presa	0'98

Experiment 2

26-XI-1928. Gos d'11 kg. Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
12.30 h.	Anestèsia.	
12.35 h.	1. ^a presa	1'07
(Secció esplàncnics i filets vagocardíacs)		
13.45 h.	2. ^a presa	1'02
14.45 h.	3. ^a presa	0'88
15.45 h.	4. ^a presa	0'93
16.15 h.	5. ^a presa	0'93
16.45 h.	6. ^a presa	1

		Glucèmia
17.15 h.....	7. ^a presa.....	0'97
17.15 a 17.20 h.	Asfíxia; cinc estímuls d'1 m. amb 1 m. d'interval.	
17.30 h.....	8. ^a presa.....	0'95
17.45 h.....	9. ^a presa.....	0'89
18 h.....	10. ^a presa.....	0'77
18.30 h.....	11. ^a presa.....	0'79
19 h.....	12. ^a presa.....	0'88
19.30 h.....	13. ^a presa.....	0'86

Experiment 3

29-XI-1928. Gos de 12 kg. Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
13 h.....	Anestèsia.	
13.45 h.....	1. ^a presa.....	1'01
14.05 a 14.24 h.	Secció esplàncnic i filets vagocardíacs.	
15 h.....	2. ^a presa.....	0'98
16 h.....	3. ^a presa.....	0'89
17 h.....	4. ^a presa.....	0'85
18 h.....	5. ^a presa.....	0'98
18.15 a 18.25 h.	Cinc estímuls d'asfíxia 1 m. de du- ració i 1 m. de descans.	
18.30 h.....	6. ^a presa.....	0'98
18.45 h.....	7. ^a presa.....	0'72
19 h.....	8. ^a presa.....	0'64
19.30 h.....	9. ^a presa.....	0'84
20 h.....	10. ^a presa.....	0'77
20.30 h.....	11. ^a presa.....	0'84

Experiment 4

3-XII-1928. Gos de 12 kg. Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
13 h.....	1. ^a presa.....	0'98
	(Secció esplàncnic amb secció filets vagocardíacs)	
13.45 h.....	2. ^a presa.....	0'98
15 h.....	3. ^a presa.....	0'96
16 h.....	4. ^a presa.....	0'84
16.30 h.....	5. ^a presa.....	1
17 h.....	6. ^a presa.....	0'98
17 a 17.05 h...	Asfíxia.	
17.15 h.....	7. ^a presa.....	0'77
17.30 h.....	8. ^a presa.....	0'77
17.45 h.....	9. ^a presa.....	1'06

(El gos es desperta. 30 cc. de cloralosa.)

		<u>Glucèmia</u>
18.15 h.....	10. ^a presa.....	1'05
18.45 h.....	11. ^a presa.....	1'07
19.15 h.....	12. ^a presa.....	0'94
20 h.....	13. ^a presa.....	0'97

Experiment 3
(Control)

4-XII-1928. Gos d'11 kg. Anestèsia cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
15.45 h.....	Anestèsia.	
16.30 h.....	1. ^a presa.....	1'09
16.35 h.....	Secció esplàncnics i vagus en el tòrax.	
17 h.....	2. ^a presa.....	1'07
17.30 h.....	3. ^a presa.....	0'99
18 h.....	4. ^a presa.....	I
18.30 h.....	5. ^a presa.....	I
18.30 a 18.40 h.	Asfíxia.	
18.45 h.....	6. ^a presa.....*	1'06
19 h.....	7. ^a presa.....	1'05
19.15 h.....	8. ^a presa.....	1'03
19.45 h.....	9. ^a presa.....	1'05
20.15 h.....	10. ^a presa.....	I

Experiment 6
(Control)

10-XII-1928. Gos d'11 kg. Anestèsia cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
11.30 h.....	1. ^a presa.....	0'98
	(Secció esplàncnics i vagus en el coll)	
12 h.....	2. ^a presa.....	0'98
13 h.....	3. ^a presa.....	0'92
13.20 a 13.30 h.	Asfíxia. No hi ha reacció cardíaca.	
13.35 h.....	4. ^a presa.....	1'07
14 h.....	5. ^a presa.....	0'93
14.15 h.....	6. ^a presa.....	0'95
14.45 h.....	7. ^a presa.....	0'90
15.15 h.....	8. ^a presa.....	0'91
15.45 h.....	9. ^a presa.....	0'90
16.15 h.....	10. ^a presa.....	0'92

En els experiments 1 i 4 la baixa de la glucèmia es produeix poc després de l'estímul asfíxia. En cap cas no pot invocar-se un trastorn circulatori d'importància,

com poguérem comprovar per l'observació de la freqüència cardíaca i per la gràfica de la pressió arterial adjunta (vegi's gràfica 1) corresponent a dos dels estímuls asfíctics de l'experiment 1. En el segon dels dos estímuls es posa de relleu un efecte cronotrop negatiu de poca intensitat, però que no afecta sensiblement les valors de la pressió femoral.

En la gràfica II representem la inscripció de la pressió femoral de l'experiment control 6; s'hi pot apreciar solament un lleuger descens de la pressió. Respecte a això, hem de recordar les gràfiques dels nostres primers experiments, on, malgrat la secció d'ambdós esplànquics, obteníem un augment de la pressió arterial, la qual cosa demostra dues modalitats distintes de reacció circulatòria a l'estímul asfíctic.

Tant en l'experiment 5 com en el 6, en què s'han seccionat ambdós vagus en el coll i en el tòrax, no pot apreciar-se una baixa del sucre sanguini, comparable a les obtingudes amb la via vagopancreàtica intacta.

En la major part d'experiments d'aquesta sèrie hem deixat després de la secció dels esplànquics un espai de temps suficient per a excloure qualsevol variació immediata de la glucèmia dependent de la doble esplancniotomia.

SÈRIE ASFÍXIA. ANASTOMOSI PANCREÀTICO-JUGULAR

En els experiments d'anastomosi pancreàtico-jugular es va produir l'asfíxia en el gos donador (B), pocs moments després d'establir l'anastomosi transfusora amb el gos receptor (B). També s'han determinat les variacions de la glucèmia en els dos gossos, en tots els experiments.

Experiment 7

(8-III-1929)

(B) Gos transfusor, de 21 kg. Anestèsia cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
16 h.....	Secció esplàncnic.	
16.45 h.....	1. ^a presa.....	0'97
17.15 h.....	2. ^a presa. Anestèsia.....	0'98
17.25 a 17.35 h.	Asfíxia.	
17.40 h.....	3. ^a presa.....	1'07
17.55 h.....	4. ^a presa.....	1'12
18.10 h.....	5. ^a presa.....	1'05
18.40 h.....	6. ^a presa.....	1'03
19.10 h.....	7. ^a presa.....	0'93

(C) Gos transfós, de 14 kg. Anestèsia cloralosa.

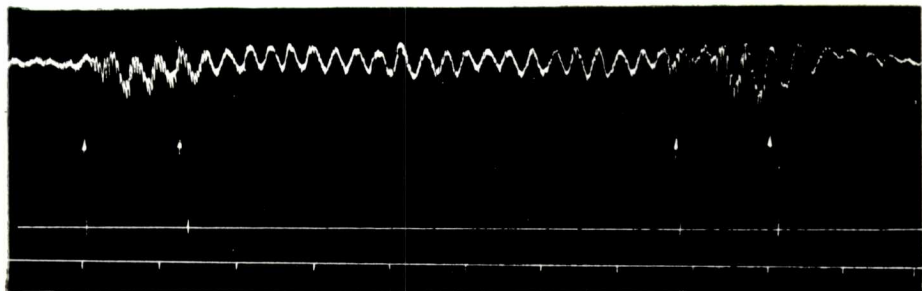
16.45 h.....	1. ^a presa.....	0'92
17.15 h.....	2. ^a presa.....	0'90
17.15 a 17.35 h.	Recepció de sang.	
17.45 h.....	3. ^a presa.....	0'85
18 h.....	4. ^a presa.....	0'85
18.15 h.....	5. ^a presa.....	0'87
18.30 h.....	6. ^a presa.....	1'05
19 h.....	7. ^a presa.....	1'03
19.30 h.....	8. ^a presa.....	0'93
20 h.....	9. ^a presa.....	0'90

Experiment 8

(12-III-1929)

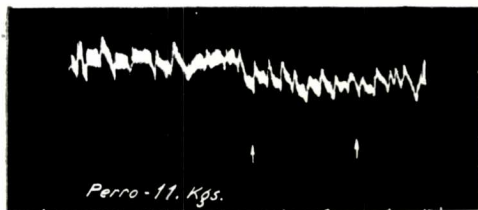
(B) Gos transfusor, de 12 kg. Anestèsia cloralosa.

		<u>Glucèmia</u>
14.30 h.....	1. ^a presa.....	1'02
15 h.....	(Secció esplàncnic)	
15.15 h.....	2. ^a presa.....	—
15.30 a 15.40 h.	Anastomosi pancreatícojugular.	
16 h.....	Asfíxia.	
16.15 h.....	3. ^a presa.....	0'84
16.30 h.....	4. ^a presa.....	0'93
17 h.....	5. ^a presa.....	0'98
17.30 h.....	6. ^a presa.....	0'78
18 h.....	7. ^a presa.....	0'80
18.30 h.....	8. ^a presa.....	0'84
19 h.....	9. ^a presa.....	0'82
	10. ^a presa.....	0'76



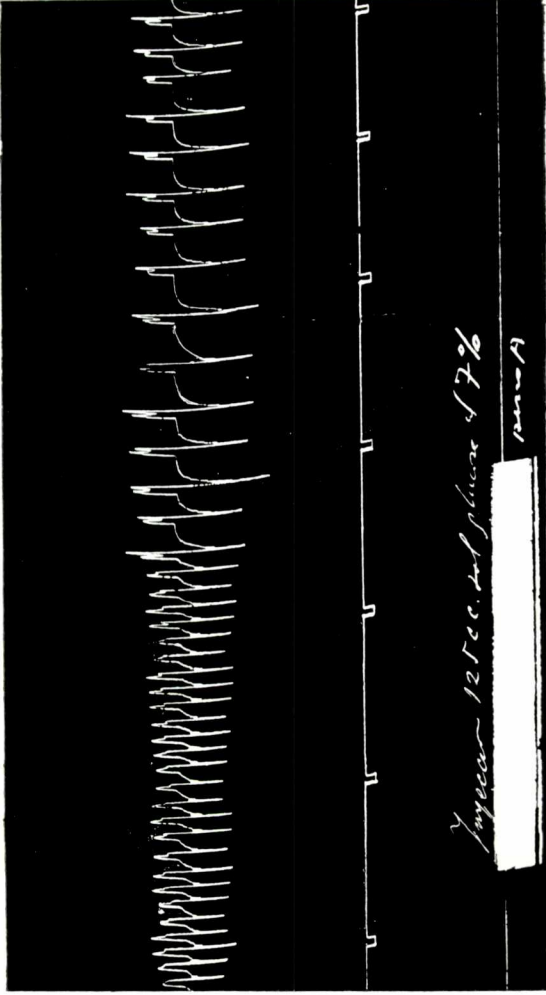
Gràfica I

Influència de l'asfíxia sobre la circulació sanguínia
(gcs esplanenitomitizat)



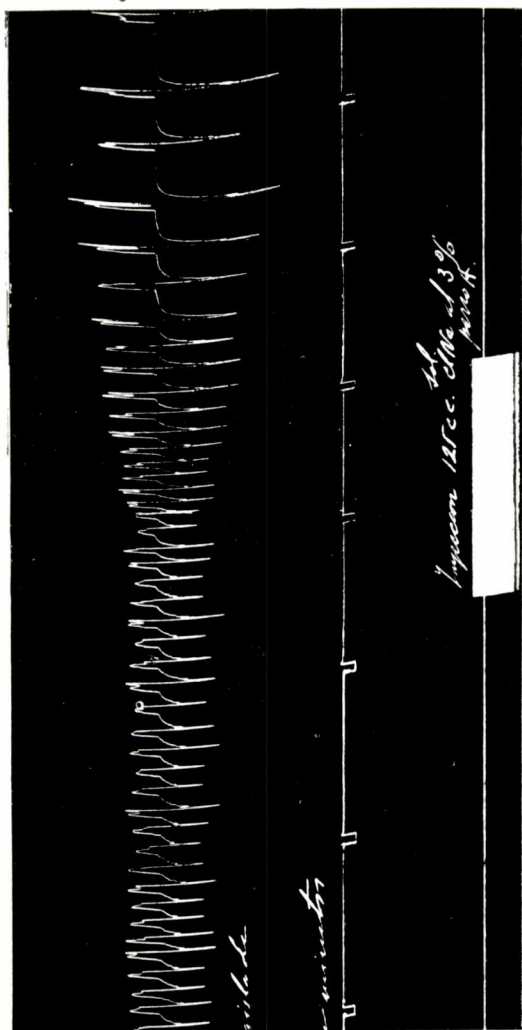
Gràfica II

Influència de l'asfíxia sobre la circulació,
després de la doble vagotomia en el coll
i de seccionar els esplànquics



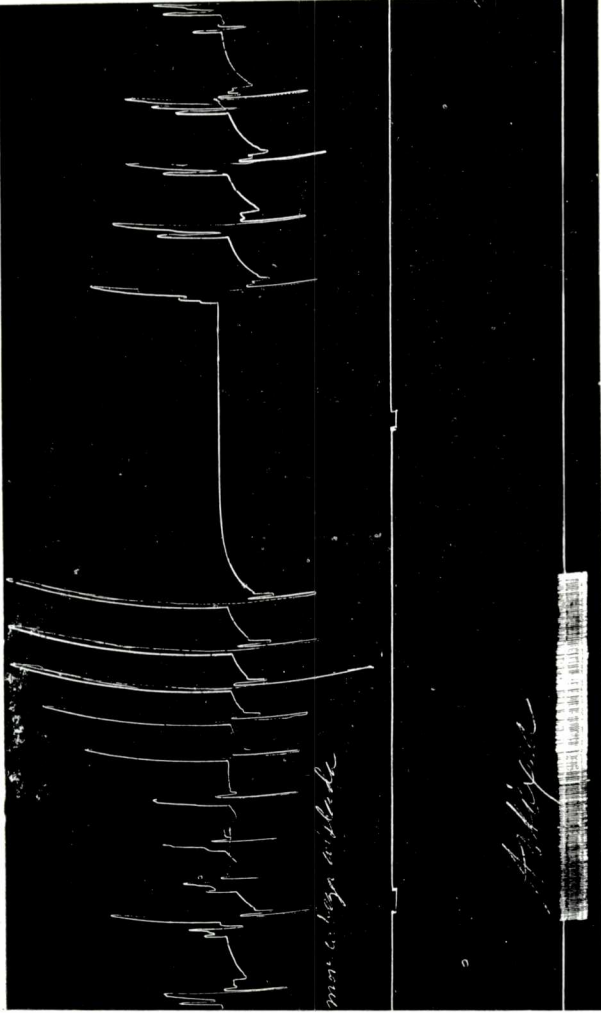
Gràfica III

Efectes de la injecció de solució hipertònica de glucosa (7 per 100) en el gos transfusor (A) sobre els moviments del cap aïllat (B)



Gràfica IV

Efectes de la injecció de solució hipertònica de clorur sòdic (3 per 100) en el gos transfusor (A) sobre els moviments del cap aïllat (B)



(C) Gos transfós, de 8 kg. Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
15.15 h.....	1. ^a presa.....	—
15.15 a 15.30 h.	2. ^a presa.....	0'98
15.30 a 15.40 h.	Transfusió.	
16 h.....	3. ^a presa.....	1'02
16.15 h.....	4. ^a presa.....	0'96
16.30 h.....	5. ^a presa.....	0'98
17 h.....	6. ^a presa.....	0'94
17.30 h.....	7. ^a presa.....	0'87
18 h.....	8. ^a presa.....	0'72
18.30 h.....	9. ^a presa.....	0'71
19 h.....	10. ^a presa.....	0'80

Experiment 9

(14-III-1929)

(B) Gos transfusor, de 14 kg. Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
16.25 h.....	1. ^a presa.....	1'14
16.45 h.....	2. ^a presa.....	1'07
17.15 h.....	3. ^a presa.....	1'06
17.45 h.....	4. ^a presa.....	1'03
18.12 a 18.27 h.	Anastomosi i asfíxia.	
18.30 h.....	5. ^a presa.....	1'04
18.45 h.....	6. ^a presa.....	0'97
19 h.....	7. ^a presa.....	0'92
19.15 h.....	8. ^a presa.....	0'98
19.45 h.....	9. ^a presa.....	0'96
20.15 h.....	10. ^a presa.....	0'98
20.45 h.....	11. ^a presa.....	1'01

(C) Gos transfós, de 12 kg. Anestèsia cloralosa.

16.45 h.....	1. ^a presa.....	1'01
17.15 h.....	2. ^a presa.....	1'03
17.45 h.....	3. ^a presa.....	1'05
18.12 a 18.27 h.	Anastomosi i asfíxia. (Fred i tremolor)	
18.30 h.....	4. ^a presa..... (50 cc. de cloralosa)	1'07
18.45 h.....	5. ^a presa.....	1'02
19 h.....	6. ^a presa.....	0'98
19.15 h.....	7. ^a presa.....	1'04
19.45 h.....	8. ^a presa.....	1'16
20.15 h.....	9. ^a presa.....	0'96
20.45 h.....	10. ^a presa.....	0'93

Experiment 10

26-III-1929. Secció esplàncics en el transfusor i transfós

(B) Gos transfusor, de 10 kg.

		<u>Glucèmia</u>
11.45 h.....	Anestèsia cloralosa.	
12.15 h.....	Secció esplàncics.	
12.30 h.....	1. ^a presa.....	0'96
13.30 h.....	2. ^a presa.....	0'89
14 a 14.15 h...	Anastomosi 10 m. Asfíxia. En el transfusor, tremolor.	
14.16 h.....	3. ^a presa.....	1'03
14.30 h.....	4. ^a presa.....	0'92
14.45 h.....	5. ^a presa.....	0'87
15 h.....	6. ^a presa.....	0'88
15.30 h.....	7. ^a presa.....	0'81

(C) Gosa transfosa, de 8'400 kg.

12.30 h.....	Anestèsia.	
12.45 h.....	Secció esplàncics.	
13 h.....	1. ^a presa.....	0'94
13.30 h.....	2. ^a presa.....	0'96
14.16 h.....	3. ^a presa.....	0'90
14.30 h.....	4. ^a presa.....	0'92
14.45 h.....	5. ^a presa.....	0'92
15 h.....	6. ^a presa.....	0'96
15.30 h.....	7. ^a presa.....	0'87
16 h.....	8. ^a presa.....	0'76
16.30 h.....	9. ^a presa.....	0'81
17 h.....	10. ^a presa.....	0'92

Experiment 11

20-III-1929. Sense secció esplàncics en el transfusor.

(B) Gos transfusor, de 14 kg.

		<u>Glucèmia</u>
11.15 h.....	1. ^a presa.....	1'15
11.45 h.....	2. ^a presa.....	1'15
12.15 a 12.30 h.	Anastomosi i asfíxia.	
12.31 h.....	3. ^a presa.....	2'91
	3. ^a presa bis en la vena pancreàtica.	2'95
12.45 h.....	4. ^a presa.....	3'27
13 h.....	5. ^a presa.....	4'25

(C) Gos transfós, de 10 kg.

		Glucèmia
11.15 h.....	1. ^a presa.....	1'10
11.30 h.....	Secció esplàncnics.	
12 h.....	2. ^a presa.....	1'14
12.15 a 12.30 h.	Anastomosi i asfíxia en el transfusor.	
12.31 h.....	3. ^a presa.....	1'28
12.45 h.....	4. ^a presa.....	1'07
13 h.....	5. ^a presa.....	1'14
13.15 h.....	6. ^a presa.....	1'12
13.45 h.....	7. ^a presa.....	1'90
14.45 h.....	8. ^a presa.....	1'10
15.30 h.....	9. ^a presa.....	1'12

Experiment 12

(9-IV-1929)

(B) Gos transfusor, de 9 kg. Anestèsia cloralosa.
(Secció esplàncnics)

		Glucèmia
13.45 h.....	1. ^a presa.....	1'13
14 h.....	2. ^a presa.....	1'11
	(Dificultat en reprendre la respiració)	
15 h.....	3. ^a presa.....	0'88
	(Taquicàrdia)	
15.30 h.....	4. ^a presa.....	—
16 a 16.20 h...	Anastomosi i asfíxia.	
16.30 h.....	5. ^a presa.....	0'79
16.45 h.....	6. ^a presa.....	6'79
17 h.....	7. ^a presa.....	—
17.15 h.....	8. ^a presa.....	0'77
17.45 h.....	9. ^a presa.....	0'78
	(L'animal mor)	

(C) Gos transfós, de 7'500 gr. Anestèsia cloralosa.
(Secció esplàncnics)

13.30 h.....	Anestèsia.	
14 h.....	1. ^a presa.....	0'93
15 h.....	2. ^a presa.....	0'93
15.30 h.....	3. ^a presa.....	0'84
16 h.....	4. ^a presa.....	0'85
16 a 16.20 h...	Anastomosi i asfíxia.	
16.30 h.....	5. ^a presa.....	0'66
16.45 h.....	6. ^a presa.....	0'74
17 h.....	7. ^a presa.....	0'74
17.15 h.....	8. ^a presa.....	0'65
17.45 h.....	9. ^a presa.....	0'66
18 h.....	10. ^a presa.....	0'68
18.30 h.....	11. ^a presa.....	0'70

La minva de la glucosa sanguínia es produeix, en els casos positius, més tard que en els casos senzills d'asfíxia (experiments 8 i 10). En els experiments 7 i 9 no hi va haver variacions glucèmiques d'importància. En l'experiment 11 les condicions de transfusió foren anòmales, ja que la sang del gos transfusor presentava una intensa hiperglucèmia. L'experiència 12 presenta valors de glucosa molt baixes des de les primeres preses que seguiren a l'asfíxia.

Com ja indico en el detall de les experiències, els experiments 10, 11 i 12 foren realitzats seccionant també els esplànctics en els gossos receptors, per a veure si en aquestes circumstàncies el fenomen hipoglucèmic ressaltava amb major claredat, sense que es produïssin, malgrat tot, variacions d'importància respecte als experiments anteriors.

Com ja hem assenyalat en l'experiment 11, la persistència dels esplànctics va produir hiperglucèmia molt notable en el gos donador (B), sense modificar-se, malgrat això, la glucèmia del gos receptor (C), que solament presenta un lleuger augment en la tercera presa.

En resum, podem afirmar que l'asfíxia per obstrucció traqueal, quan estan seccionats els esplànctics, pot donar lloc a una baixa de la glucèmia. Aquesta baixa del nivell glucèmic depèn de la integritat de la via nerviosa vagopancreàtica i és independent en les nostres experiències de les condicions d'asfíxia local que puguin afectar la cèl·lula hepàtica. L'excitació asfíctica llibera de la glàndula pancreàtica hormona hipoglucemiant.

EXPERIMENTS D'EXCITACIÓ ASFÍCTICA DEL CENTRE VAGAL
AMB LA TÈCNICA DEL CAP AÏLLAT

La Barre (15), en estudiar la influència del sistema nerviós en la regulació de la insulinèmia fisiològica i especialment la sensibilitat dels centres nerviosos a les fortes concentracions de dextrosa, emprà la tècnica de l'anastomosi pancreàtico-jugular, Zunz i La Barre (17) combinen la tècnica de l'anastomosi pancreàtico-jugular amb la tècnica de Heymans, del cap aïllat. El dispositiu experimental d'aquests autors consisteix a posar en circulació creuada el cap d'un gos (B) amb un gos transfusor (A). Decapiten després el gos (B), i deixen la comunicació vagal del cap amb el tronc decapitat. La vena pancreàtica del tronc del gos (B) és abocada a la jugular d'un tercer gos (C), que serveix com a reactiu per a determinar qualsevol modificació de la funció insular del pàncreas. En aquestes condicions, Zunz i La Barre obtenen un augment de la funció insular després d'irrigar el cap aïllat amb una solució concentrada de glucosa.

Abans d'adaptar la tècnica de Heymans (16) als meus experiments, vaig voler veure primerament què passava amb la glucèmia del tronc decapitat amb connexions vagals i també quan aquestes estaven suprimides.

Conegudes aquestes variacions, vaig portar a cap una nova sèrie d'experiments, que produïen l'asfíxia del cap aïllat connectat al tronc pels nervis vagus, per suspensió momentània del flux sanguini, pensant amb els dits els vasos perfusors i observant sistemàticament les variacions del sucre sanguini.

Segueixen a continuació els resultats obtinguts:

Variacions de la glucèmia
en tronc decapitat

Experiment 13
(Control amb vagus intacte)

8-V-1929. Gos de 14 kg.

		Glucèmia
17.15 h.....	1. ^a presa.....	1'75
17.50 h.....	2. ^a presa.....	2'14
15.55 h.....	Secció cap.	
18.15 h.....	3. ^a presa.....	3'87
18.40 h.....	4. ^a presa.....	3'52
19 h.....	5. ^a presa.....	3'59
19.20 h.....	6. ^a presa.....	2'70
19.40 h.....	7. ^a presa.....	1'96
20 h.....	8. ^a presa.....	1'76

Experiment 14

Tronc aïllat de tota connexió nerviosa i humoral

		Glucèmia
16.30 h.....	Anestèsia cloralosa.	
17.15 h.....	1. ^a presa.....	1'14
17.30 h.....	2. ^a presa.....	1'14
	(Preparació)	
17.45 h.....	3. ^a presa.....	1'19
	(Decapitació completa)	
18 h.....	4. ^a presa.....	2'26
18.15 h.....	5. ^a presa.....	2'06
18.30 h.....	6. ^a presa.....	2'94
18.45 h.....	7. ^a presa.....	1'99
19.15 h.....	8. ^a presa.....	1'75
19.45 h.....	9. ^a presa.....	2'01
20.15 h.....	10. ^a presa.....	2'91

Experiment 15

5-VI-1929. Experiment de decapitació completa.
Gos de 12 kg.

		Glucèmia
16 h.....	Anestèsia cloralosa.	
16.30 h.....	1. ^a presa.....	1'30
16.45 h.....	2. ^a presa.....	1'21
	(Manipulacions de preparació)	

		<u>Glucèmia</u>
17 h.....	3. ^a presa..... (Decapitació completa)	1'21
17.15 h.....	4. ^a presa.....	3'25
17.30 h.....	5. ^a presa.....	3'44

Experiment 16

7-VI-1929. Experiment de decapitació completa.
Gos d'11'400 kg.

		<u>Glucèmia</u>
17.20 h.....	1. ^a presa..... (Preparació)	1'26
17.30 h.....	2. ^a presa..... (Decapitació)	1'26
17.45 h.....	3. ^a presa.....	2'74
18 h.....	4. ^a presa.....	2'96

Experiment 17

6-VI-1929. Experiment de decapitació completa.
Gos de 7'600 kg.

		<u>Glucèmia</u>
10.15 h.....	Anestèsia cloralosa.	
11.10 h.....	1. ^a presa..... (Preparació)	1'28
11.25 h.....	2. ^a presa..... (Decapitació)	1'23
11.30 h.....	3. ^a presa.....	2'54
11.45 h.....	4. ^a presa.....	2'96
12 h.....	5. ^a presa.....	2'84
12.15 h.....	6. ^a presa.....	3'56

Experiment 18

10-VI-1929. Anestèsia cloralosa. Gos de 19 kg.

		<u>Glucèmia</u>
17 h.....	1. ^a presa..... (Preparació)	1'41
17.30 h.....	2. ^a presa..... (Decapitació completa)	1'43
17.45 h.....	3. ^a presa.....	1'86
18 h.....	4. ^a presa.....	3'21
18.15 h.....	5. ^a presa.....	3'85

En l'experiment 13 consignem les modificacions de la glucèmia d'un gos el cap del qual solament està en

relació amb el seu tronc pels nervis vagus. La glucèmia puja a valors molt altes per a tornar, dues hores després, al mateix nivell del començament.

En les experiències realitzades sobre tronc decapitat, rarament s'obté la sobrevivència que obtinguérem en l'experiment 14, en què visqué en bones condicions més de dues hores. El que és corrent és que el tronc decapitat mori molt abans (experiments 15, 16, 17 i 18), ja que en cap d'aquests experiments i de set o vuit més de les mateixes característiques, vaig poder obtenir una sobrevivència que arribés a una hora. En el sol cas de decapitació completa que va tenir una sobrevivència excepcional (experiment 14), la glucèmia no tornà a les seves valors inicials, així com tampoc en cap dels altres casos de la sèrie, car tots els animals completament decapitats moren amb valors de glucèmia molt elevades, la qual cosa recolza la tesi que nosaltres sostenim de la intervenció del nervis vagus en la regulació de la glucèmia. No vacil·lem a reconèixer que les condicions en què es troben aquests animals són molt anòmales; el trastorn nerviós i circulatori que suposa la decapitació es fa molt més greu en seccionar els vagus, car això, com hem vist, és incompatible amb la vida de l'animal.

Asfíxia centro-vagal
cap aïllat en connexió amb el tronc
pels nervis vagus

Experiment 19

10-V-1929. Gos transfós (B), de 12 kg.
(amb vagus).

		Glucèmia
16.45 h.....	1. ^a presa..... (Preparació)	1'06
17 h.....	2. ^a presa.....	1'01
17.15 h.....	S'estableix la circulació.	

		Glucèmia
17.45 h.....	3. ^a presa.....	I
17.50 h.....	Secció medul·la, hemorràgia (200 cc. aproximadament).	
18.05 h.....	4. ^a presa.....	2'34
18.20 h.....	5. ^a presa..... (Asfíxia; quatre estímuls de 1/2 a 1 m.)	2'56
18.35 h.....	6. ^a presa.....	2'46
18.50 h.....	7. ^a presa.....	1'90
19.05 h.....	8. ^a presa.....	1'46
19.35 h.....	9. ^a presa.....	1'21
20.05 h.....	10. ^a presa.....	1'11
20.35 h.....	11. ^a presa.....	0'93
20.55 h.....	12. ^a presa.....	0'75

Experiment 20

16-V-1929. Gos transfós (B), d'11 kg.
(amb vagus).

		Glucèmia
11.15 h.....	1. ^a presa.....	0'95
12 h.....	2. ^a presa..... (Secció medul·la)	I
12.30 h.....	3. ^a presa.....	1'15
12.45 h.....	4. ^a presa.....	1'32
13 h.....	5. ^a presa.....	1'32
13.15 h.....	6. ^a presa.....	1'51
(Cap inhibít, probablement per dificultat en la circulació de retorn; no reacciona amb la glucosa. Facilitada la circulació, torna a la normalitat.)		
13.20 h.....	Asfíxia; dos estímuls d'1 m.	
13.30 h.....	7. ^a presa.....	1'31
13.45 h.....	8. ^a presa.....	1'38
14.15 h.....	9. ^a presa.....	0'85
15.15 h.....	10. ^a presa.....	0'90
(Mor el gos (A), i mor, també, el cap (B))		

Experiment 21

17-VI-1929. Gos transfós (B), de 9 kg. (amb vagus).
Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
17.10 h.....	1. ^a presa..... (Preparació)	1'24
17.30 h.....	2. ^a presa.....	1'21
17.45 h.....	3. ^a presa..... (Anastomosi)	1'24
18 h.....	4. ^a presa.....	1'33

		Glucèmia
18.15 h.....	5. ^a presa..... (Decapitació)	1'15
18.30 h.....	6. ^a presa.....	1'24
18.45 h.....	7. ^a presa..... (Asfíxia; dos estímuls)	1'19
19.15 h.....	8. ^a presa.....	1'15
19.45 h.....	9. ^a presa.....	1'02
20.15 h.....	10. ^a presa.....	0'89
20.45 h.....	11. ^a presa.....	0'87
21.15 h.....	12. ^a presa.....	0'85
21.35 h.....	13. ^a presa..... (El cos segueix vivint; el cap, inhibít)	0'89

Experiment 22

19-VI-1929. Gos transfós (B), de 10'400 kg. (amb vagus).
Anestèsia cloralosa.

		Glucèmia
16.30 h.....	1. ^a presa.....	1'13
16.45 h.....	2. ^a presa..... (Preparació)	1'13
17.15 h.....	3. ^a presa.....	1'25
17.30 h.....	4. ^a presa..... (Decapitació)	1'25
17.45 h.....	5. ^a presa.....	1'65
18 h.....	6. ^a presa.....	1'81
(Asfíxia i injecció de 10 cc. de glucosa al 20 per 100 en el gos A.)		
18.15 h.....	7. ^a presa.....	1'92
18.30 h.....	8. ^a presa.....	1'88
19 h.....	9. ^a presa.....	1'70
Mort del gos donador A, asfíxia, i mort del cap B		
19.20 h.....	10. ^a presa.....	1'61
19.35 h.....	11. ^a presa.....	1'52
19.50 h.....	12. ^a presa.....	1'41
20.05 h.....	13. ^a presa..... (Secció vagus)	1'52
20.55 h.....	14. ^a presa..... (Secció vagus)	1'52

Experiment 23

8-VII-1929. Gos transfós (B), de 9 kg.
(amb vagus).

		Glucèmia
17 h.....	1. ^a presa.....	0'99
17.15 h.....	Preparació i manipulacions.	
17.30 h.....	2. ^a presa..... (Anastomosi)	1'03

		Glucèmia
18 h.....	3. ^a presa.....	1'05
18.05 h.....	Decapitació.	
18.15 h.....	4. ^a presa.....	1'20
(Asfíxia, bradicàrdia i injecció en el tronc de 10 cc. d'oli camforat)		
18.30 h.....	5. ^a presa.....	1'01
18.45 h.....	6. ^a presa.....	1'08
19 h.....	7. ^a presa.....	0'98
19.15 h.....	Mor el gos transfusor A produint, després d'un estímul asfíctic fort del cap aïllat amb bradicàrdia, en el tronc B, la mort del cap vagal B.	
19.30 h.....	8. ^a presa.....	1'06
20 h.....	9. ^a presa.....	0'87
20.30 h.....	10. ^a presa.....	0'78
21.05 h.....	11. ^a presa.....	0'80
21.15 h.....	12. ^a presa.....	0'85

Experiment 24

15-VII-1929. Gos transfós (B), de 7 kg.
(amb vagus).

		Glucèmia
18 h.....	1. ^a presa.....	1'24
19 h.....	2. ^a presa.....	1'13
(Decapitació)		
19.15 h.....	3. ^a presa.....	1'13
19.30 h.....	4. ^a presa.....	3'04
19.45 h.....	5. ^a presa.....	1'15
20 h.....	6. ^a presa.....	1'15
20.30 h.....	7. ^a presa.....	1'17
21 h.....	8. ^a presa.....	1
(El transfusor mor a les 18.55)		
21.30 h.....	9. ^a presa.....	0'91
22 h.....	10. ^a presa.....	0'88

En els experiments d'asfíxia del cap aïllat, quan el tronc B conserva la seva connexió vagal amb el cap, es comporta d'una manera interessant, en el que es refereix a la regulació de la glucèmia. En primer lloc, la glucosa sanguínia no puja sinó excepcionalment a valors molt altes (experiments 19 i 22). Però convé posar de relleu un fet de gran interès, i és que el retorn a la normalitat del nivell glucèmic va seguit de descensos de la glucosa sanguínia que es produeixen una o dues hores després

de l'estímul asfíxia, ço que demostra, una vegada més, la importància del factor nerviós vagal en la gluco-regulació.

No s'han d'interpretar aquests experiments en el sentit que potser sigui la mateixa hiperglucèmia inicial la que actuant directament sobre el pàncreas desencadeni un increment de la funció insular; efectivament, en els experiments 13 (control) i 14 no es veuen descensos glucèmics en cap presa; en el primer perquè no hi ha estímul asfíctic, en persistir els vagus, i en el 14 per no existir la connexió vagal. A més, en els experiments 19 i 22 pugen les valors del sucre sanguini, sense passar, en canvi, en els de l'altra sèrie.

Resumint : En la decapitació completa es fa molt difícil la supervivència dels animals d'experimentació, encara que s'extremen les precaucions (regulació de la temperatura, respiració artificial, etc.).

Els animals després de la decapitació presenten hiper-glucèmies molt altes, que són sensiblement menors quan respectem els vagus, i aleshores són excel·lents les condicions de vitalitat dels troncs.

L'asfíxia del cap aïllat unit al seu tronc pels nervis vagus produeix en aquest un descens de la glucèmia variable, però sempre per sota del nivell inicial.

DISCUSSIÓ

Els fets consignats ens autoritzen a sostenir la tesi de la intervenció activa del sistema nerviós en la regulació de la glucèmia. L'estímul asfíctic produeix una excitació dels centres nerviosos que descendint per via vagal produeix moltes de vegades un efecte hipoglucemiant fora de dubte.

S'ha de reconèixer que la intensitat del fenomen hipoglucèmic no presenta una estreta relació amb l'estímul (com passa, per exemple, amb els estímuls hiperglucèmians que es transmeten per via esplàncnica), però aquest fet, sobre el qual tornarem a insistir de seguida, constitueix una de les moltes incògnites que encara presenta l'estudi de la funció endocrina del pàncreas.

Recentment, la bibliografia d'aquesta qüestió ha fet excel·lents adquisicions amb els treballs de La Barre (15), Zunz i La Barre (17), Clark (18), Hoshi (19), Alhgren (20), a més de les publicacions de Gayet (21) i de Houssay, Levis i Foglia (22). Aquests últims sostenen la tesi de la regulació humoral predominant en l'activitat endocrina del pàncreas.

La Barre demostra amb la seva tècnica de l'anastomosi pancreàtico-jugular : *a)* que la transfusió de sang eferent pancreàtica, procedent d'un gos normal, fa baixar la hiperglucèmia de gossos diabètics per extirpació del pàncreas, atribuint aquest efecte a la insulinèmia fisiològica; *b)* l'excitació del cap perifèric del nervi pneumogàstric per sota dels filets cardíacs produeix hipoglucèmia en el gos receptor i no modifica la glucèmia del gos donador, trobant-se també una lleugera minva del pH de la sang; *c)* la transfusió de sang venosa pancreàtica, prèvia secció dels pneumogàstrics, no exerciria efecte antidiabètic ni tampoc la interposició d'un pàncreas en la circulació caròtido-jugular, manifestant-se, en canvi, l'acció del pàncreas sobre la glucèmia en estimular els filets vagals de l'empelt.

Anteriorment ja ens hem referit al treball de Zunz i La Barre per a determinar la sensibilitat dels centres nerviosos a les variacions de la glucèmia i l'efecte transmès per via vagal al pàncreas d'un gos B.

Ahlgren, fent ús del mètode de Thunberg i de l'addi-

ció de glucosa a múscles d'animals als quals estimula durant un minut el pneumogàstric dret, troba, de sis a vint minuts més tard, un augment del recanvi gasós en el múscle, degut a la lliberació d'hormona pancreàtica, que, en presència de glucosa, escurça el temps de decoloració del blau de metilèn, índex d'aquest recanvi.

Concorden amb aquests fets els resultats de Hoshi, que troba augment d'insulina en la sang i disminució de la glucosa després de l'excitació del vagus dret.

Clark estudia en el conill la corba de glucèmia després d'administrar glucosa per via endovenosa, i troba diferència entre els experiments en què els nervis pneumogàstrics estaven recentment tallats i d'altres en els quals la secció s'havia fet algunes setmanes abans. Aquest fet porta el professor d'Edimburg a suposar una doble acció inhibidora i excitadora del nervi pneumogàstric sobre el pàncreas.

En un altre sentit parlen les experiències de Gayet, qui treballant amb pàncreas empeltats en el coll d'animals diabètics, veu baixar la glucèmia a valors normals, atribuint els fracassos obtinguts per La Barre i per Houssay i Molinelli en llurs primers assaigs, a deficiències tècniques, probablement degudes a la mala circulació en els pàncreas empeltats en la circulació caròtido-jugular.

La quantitat de teixit pancreàtic transplantat en relació a la que posseïa l'animal abans de la pancreatectomia, no modifica, dintre de certs límits (dues o tres vegades més o quinze vegades menys), els efectes antidiabètics; es veu, en tot cas, una desigual velocitat en la caiguda de la glucèmia.

Quan l'empelt es realitza sobre un animal normal, la glucèmia no varia. El pàncreas, segons Gayet, seria sensible als canvis de nivell glucèmic, ja que injectant glucosa en l'artèria pancreàtico-duodenal troba una major

activitat insular, que es tradueix per una hipoglucèmia en el gos amb un empelt d'aquest tipus. El nivell glucèmic seria, doncs, segons aquest autor, el factor regulador directe de l'activitat pancreàtica.

Houssay, Levis i Foglia, treballant amb la tècnica de l'empelt caròtido-jugular, arriben a conclusions molt semblables a les de Gayet i els seus col·laboradors: atribueixen a la innervació pancreàtica un lloc molt secundari en el mecanisme de la gluco-regulació.

Davant aquesta diversitat de criteris no és excessiu pensar si potser ens trobem al començament d'una polèmica similar a la que s'ha sostingut anys sencers entorn dels mecanismes de la funció adrenal.

Inclús admetent la doctrina humoral, excloent tota intervenció nerviosa, hauríem de buscar una explicació adequada per als fets observats per gran nombre d'investigadors i dels que es desprenen dels meus propis treballs. Però, a més, és evident que la coexistència d'un doble mecanisme regulador és la que ens dóna un concepte d'integració funcional més perfecte i la que més harmonitza amb el que succeeix amb altres funcions orgàniques.

Respecte a l'afirmació de Gayet i Hallion — que l'estímul hiperglucemiant actuaria directament sobre el pàncreas augmentant la funció insular — existeixen proves per a poder considerar-la excessivament atrevida. En un dels nostres experiments d'anastomosi pancreàtico-jugular, l'asfíxia produeix, en el gos donador, una hiper-glucèmia (per secció defectuosa dels esplàncnics). Ara bé, en aquestes condicions experimentals, la transfusió de sang pancreàtica, procedent del pàncreas d'un animal hiper-glucèmic, no produeix en el gos receptor cap descens apreciable de la glucosa sanguínia.

També contradiuen la hipòtesi de Gayet els resultats de Hedon i els de La Barre, amb l'anastomosi pancreàtico-

jugular entre un gos normal i un altre pancreatectomitzat, observant-se en aquestes condicions una notable disminució de la glucèmia en l'animal diabètic receptor.

A més, són molts els factors que intervenen en la regulació del metabolisme dels glúcids i les incògnites que presenta el problema (com, per exemple, l'estat dels teixits en el que fa referència al seu contingut en glúcids i insulina i la influència que pugui tenir aquest factor perifèric, encara poc estudiat, sobre la gluco-regulació) són masses perquè ens donem per satisfets amb interpretacions exclusivistes o excessivament esquemàtiques.

Quant als experiments de Zunz i La Barre sobre la sensibilitat dels centres nerviosos a les altes concentracions de glucosa, es pot pensar que tampoc no es tracti d'un fet específic.

Les injeccions concentrades de glucosa a la dosi que Zunz i La Barre les administren al gos transfusor (A) (20 per 100), causen en aquest, per llur alta concentració, un descens marcat de la pressió arterial. Aquesta hipotensió excitaria els centres nerviosos del cap aïllat, com pot veure's en la gràfica III, que registra els moviments del cap aïllat quan s'injecten solucions concentrades de glucosa (7 per 100) al gos transfusor (A). Aquests mateixos efectes excitadors poden obtenir-se injectant al gos transfusor (A) altres substàncies (NaCl, per exemple) en solució hipertònica (gràfica IV). (Sobre aquest punt concret publicaré ben aviat les meves observacions.) Els efectes obtinguts amb l'asfíxia són molt més intensos en el que es refereix a excitació dels centres nerviosos (gràfica V).

No pensem el mateix de les experiències en què s'alimenta al cap aïllat (en comunicació amb el tronc de B per mitjà del vagus) amb sang hipoglucèmica, ja que aquesta circumstància per si sola pot determinar modi-

funcions funcionals en el cap aïllat. És ben coneguda la necessitat de l'aportació de glucosa per a un bon funcionament dels centres nerviosos, i així, doncs, pot acceptar-se la hipòtesi dels mateixos Zunz i La Barre (23), que consideren que la hipoglucèmia pot produir un efecte inhibidor sobre l'activitat dels centres i de llurs efectors.

CONCLUSIONS

L'excitació asfíctica dels centres nerviosos determina, quan bloquegem (per secció quirúrgica) la via nerviosa esplàncnico-adreno-hepàtica, un descens del nivell glucèmic.

Aquests efectes han estat també confirmats amb les experiències d'anastomosi pancreàtico-jugular.

El tronc dels animals decapitats perd el poder de gluco-regulació, que es conserva, si respectem els nervis vagus.

L'asfíxia del cap aïllat (B), en continuïtat amb el seu tronc pels nervis vagus, produeix en aquest un descens del nivell glucèmic.

L'asfíxia determina, per excitació dels centres, un efecte hipoglucemiant, probablement degut a un increment de la funció endocrina del pàncreas, portat a aquesta glàndula per mitjà dels nervis vagus.

Institut de Fisiologia. Facultat de Medicina. Barcelona.

BIBLIOGRAFIA

1. *Puche Alvarez*, El sistema nervioso autónomo en la regulación de la glucemia. Barcelona, 1927. — Trab. del Institut. de Fisiología, II, 92; 1926-28.
2. *Bernard, Cl.*, Leçons sur le diabète et sur l'asphyxie. Paris, 1875.
3. *Eckardt*, Archiv. f. experimentelle Pathologie und Pharmacologie, XII, 39; 1880.
4. *Dastre, C. R.* Soc. Biologie, XLIII, 624; 1891.
5. *Morat i Dufour*, Archives de Physiologie normale et Pathologique, VI, 631; 1914.
6. *Macleod i Mac Cormick*, Proceedings Royal Society, XLVIII, I; 1925.
7. *Stewart i Rogoff*, American Journal of Physiology, LI, 366; 1920.
8. *Cannon i Hoskins*, American Journal of Physiology, XXIX, 274; 1911.
9. *Anrep, V.*, Journal of Physiology, XLV, 45 i 307; 1912.
10. *Houssay i Molinelli*, Revista de la Sociedad Argentina de Biología, IX, 402; 1925.
11. *Cannon i Carrasco Formiguera*, American Journal of Physiology, LXI, 215; 1922.
12. *Bang i Stenström*, Biochemisches Zeitschrift, L, 437; 1913.
13. *Tatum i Atkinson*, Journal of Biological Chemistry, LIV, 331; 1922.
14. *Macleod*, Carbohydrate metabolism and insulin. Toronto, 1926.
15. *La Barre*, Archives Internationales de Physiologie, XXIX, 227-238 i 257; 1927.
16. *Heymans, F., i Heymans, C.*, Archives Internationales de Pharmacodinam. et Therapie, XXXIII, 273; 1927.
17. *Zunz i La Barre*, Archives Internationales de Physiologie, XXIX, 265 i 281; 1927.
18. *Clark*, Journal of Physiology, LXIV, 229; 1927.
19. *Hoshi*, Tohoku Journal of Experimental Medicine, VII, 466; 1926.
20. *Ahlgren*, Skandinavische Arch. f. Physiologie, XLVIII, 1; 1926.
21. *Gayet, R.*, Le fonctionnement endocrinien du pancreas et sa regulation sans le concours du système nerveux. Paris, 1928.
22. *Houssay, Levis i Foglia*, Revista de la Sociedad Argentina de Biología, IV, 859; 1928.
23. *Zunz i La Barre*, C. R. Soc. Biologie, XCIX, 631; 1928.