

INFLUÈNCIA DE LA HIPOGLUCÈMIA INSULÍNICA SOBRE EL FUNCIONAMENT DEL CAP AÏLLAT

per

J. PUCHE I ÀLVAREZ

Estudiant els mecanismes que intervenen en la gluco-regulació, m'interessà de comprovar la forma com reaccionava el centre respiratori enfront de les variacions del nivell glucèmic.

En triar aquesta funció com a reactiu pensava utilitzar la tècnica del cap aïllat, convençut que els estímuls de certa naturalesa, químics i químico-físics principalment, no circumscriuen llur acció a un centre nerviós determinat, com han pogut veure repetidament tots aquells autors que han utilitzat la que podria anomenar-se tècnica de Heymans (Heymans, Zunz i La Barre, Houssay, Pi i Suñer, Puche, etc.). L'asfíxia, l'anèmia i gran nombre d'altres influències que actuen per via humoral, produeixen modificacions diverses sobre els centres nerviosos, entre les quals sobresurten, per haver estat objecte d'especial atenció, les que depenen dels centres bulbars a efector vagal.

Zunz i La Barre i llurs col·laboradors, utilitzant també la tècnica del cap aïllat, han establert una sèrie de fets depenents de modificacions experimentals de la

concentració de glucosa en la sang, i en dedueixen que existeix, per part dels centres nerviosos, una sensibilitat específica que juga un interessant paper en la regulació del nivell glucèmic.

No crec oportú d'insistir ací sobre la realitat de la intervenció del sistema nerviós en el manteniment de la normoglucèmia, ja que a la nostra manera de veure és un concepte ratificat per gran nombre d'autors i en l'afirmació del qual he contribuït, encara que modestament, amb la meva aportació personal.

En un treball recent oposava el meu punt de vista al que sustenten els autors belgues anteriorment esmentats, per creure que la tal sensibilitat dels centres nerviosos a les variacions de la concentració de glucosa no té res d'específica.

Amb aquesta nova sèrie d'experiments em proposo d'investigar el que ocorre quan els centres nerviosos són irrigats per sang hipoglucèmica, sèrie que em servirà de prova per a continuar més endavant, insistint sobre aquesta mateixa qüestió.

Els experiments foren realitzats amb la tècnica del cap aïllat, sense interessar-nos de moment la conservació del tronc del gos decapitat. Els animals eren anestesiats prèviament amb solució de cloralosa.

El registre dels moviments del cap aïllat es realitzà amb el nostre dispositiu, deixant transcórrer un cert espai de temps fins assolir l'estabilització dels moviments respiratoris. Un cop aconseguida aquesta, injecto per via endovenosa fortes dosis d'insulina Leo, per tal de provocar hipoglucèmia en el sistema «gos donador-cap aïllat».

En períodes de temps successius, fins dues hores després en alguns experiments, realitzàrem la determi-

nació de la glucèmia utilitzant el mètode de Hagedorn-Jensen sobre filtrats de Folin.

Obtinguérem simultàniament amb la gràfica dels moviments del cap aïllat el traçat de la pressió arterial en el gos donador, per tal de tenir en qualsevol moment un element de control sobre les condicions en què es desenrotllava l'experiència.

Experiment 1

23-VII-1931. Gos A, 10 kg.; gos B, 8 kg.		<u>Glucèmia</u>
5.30 h.	Anestèsia.	
6.30 h.	Anastomosi caròtido-jugular i decapitació gos B	
7.20 h.	Injecció de 100 cc. de sèrum fisiològic.	
7.54 h.	Primera presa de sang jugular (procedent del cap aïllat).....	0'98
7.56 h.	40 unitats d'insulina i 15 cc. de sèrum fisiològic per via endovenosa en el gos A.	
8.11 h.	Segona presa de sang jugular.....	1'05
8.26 h.	Tercera presa de sang jugular.....	0'80
8.41 h.	Quarta presa de sang jugular.....	1'10
8.56 h.	Cinquena presa de sang jugular.....	1'73
9.5 h.	Injecció de 100 cc. de solució de glucosa 5 per 100.....	
9.10 h.	Sisena presa de sang jugular.....	3'42

En el transcurs d'aquest experiment no s'obtingueren modificacions apreciables en l'activitat del cap aïllat ni en el gos donador.

Experiment 2

28-VII-1931. Gos A, 14 kg.; gos B, 9 kg.		<u>Glucèmia</u>
6 h.	Anestèsia.	
6.30 h.	Anastomosi caròtido-jugular i decapitació gos B.	
7.20 h.	Injecció de 300 cc. de sèrum fisiològic (gos A).	
7.55 h.	Primera presa de sang jugular.....	1'15
7.58 h.	70 unitats d'insulina i 15 cc. de sèrum fisiològic.	
8.13 h.	Segona presa de sang jugular.....	0'76
8.25 h.	Tercera presa de sang jugular.....	0'68
8.28 h.	Quarta presa de sang jugular.....	0'62
8.29 h.	Injecció de 100 cc. de solució de glucosa 5 per 100.	
8.31 h.	Cinquena presa de sang jugular.....	2'40

Les gràfiques 1 i 2 corresponen a aquest experiment. La primera gràfica fou obtinguda simultàniament amb la injecció d'insulina, i la segona, durant les fases d'hipoglucèmia.

Experiment 3

29-VII-1931. Gos A, 16 kg.; gos B, 11 kg.		<u>Glucèmia</u>
6	h. Anestèsia.	
7	h. Anastomosi caròtido-jugular i decapitació gos B.	
7.5	h. Primera presa de sang jugular.....	0'98
7.6	h. 90 unitats d'insulina.	
7.15	h. Segona presa de sang jugular.....	0'89
7.22	h. Tercera presa de sang jugular.....	0'80
7.24	h. Injecció de 350 cc. de sèrum fisiològic.	
7.28	h. Quarta presa de sang jugular.....	0'89
7.30	h. Injecció de 100 cc. de sèrum glucosat al 5 per 100	
8.10	h. Cinquena presa de sang jugular.....	1'98

En aquest experiment el cap aïllat es mantingué persistent, inhibít, sense guardar cap relació amb la hipoglucèmia.

Experiment 4

4-VII-1931. Gos A, 7 kg.; gos B, 5 kg.		<u>Glucèmia</u>
6	h. Anestèsia.	
6.30	h. Anastomosi caròtido-jugular i decapitació gos B	
7.15	h. Primera presa de sang jugular.....	1'27
7.30	h. Segona presa de sang jugular.....	1'78
7.35	h. Injecció de 45 unitats d'insulina.	
7.40	h. Tercera presa de sang jugular.....	1'28
8.5	h. Quarta presa de sang jugular.....	0'64
8.20	h. Cinquena presa de sang jugular.....	0'59
8.35	h. Sisena presa de sang jugular.....	0'54
8.50	h. Setena presa de sang jugular.....	0'48
9.5	h. Vuitena presa de sang jugular.....	0'47
9.20	h. Novena presa de sang jugular.....	0'43
9.35	h. Desena presa de sang jugular.....	0'32
9.36	h. Injecció de 8 cc. de solució hipertònica de glucosa (50 per 100).	

Les gràfiques 3, 4 i 5 foren obtingudes en distints moments en què els valors de la glucèmia eren baixos.

Per les dades precedents s'haurà pogut veure que només es produeixen hipoglucèmies intenses en els experiments 2 i 4. És interessant de fer constar el diferent comportament de les preparacions de cap aïllat amb el dels animals intactes enfront de l'acció de la insulina,

ja que en aquests animals dosis d'insulina molt més baixes comporten efectes hipoglucèmics de major intensitat.

En cap experiment d'aquesta sèrie no es produïren convulsions, cosa que ja havíem tingut ocasió de comprovar en sèries experimentals anteriors, i que, sens dubte, cal atribuir-les a l'anestèsia.

El registre gràfic fou obtingut amb algunes intermitències, tractant d'aprofitar principalment els moments en què suposàvem que s'havia produït un descens de nivell glucèmic. Les gràfiques que publiquem són els fragments en els quals es registraren les variacions de més interès o aquells que coincideixen amb els valors de glucèmia més baixos.

En la gràfica 1 registrem els efectes immediats de la injecció d'insulina per via endovenosa; com pot veure's, no determina cap modificació interessant. La gràfica 2 correspon al mateix experiment i ens mostra una brusca inhibició dels moviments respiratoris del cap aïllat, que no és atribuïble a modificacions en la dinàmica circulatoria del sistema, ni coincideix amb modificacions en el ritme respiratori del gos donador *A*. Al final d'aquest mateix traçat es registrà l'efecte produït per la solució isotònica de glucosa que posa novament en moviment el cap aïllat. Coincidint amb els períodes de glucèmia baixa, el gos *A* presenta algunes respiracions més àmplies, que a la vegada corresponen amb algunes ones de la pressió arterial més elevades.

Si examinem ara les gràfiques 3, 4 i 5 de l'experiment 4, on tenen lloc les variacions més importants de la glucèmia i en les quals es registraren descensos de la pressió arterial que varien de 90 a 65 mm. de Hg, veurem que els moviments respiratoris del cap aïllat no presenten altra modificació que una lleugera reducció de l'amplitud.

COMENTARIS

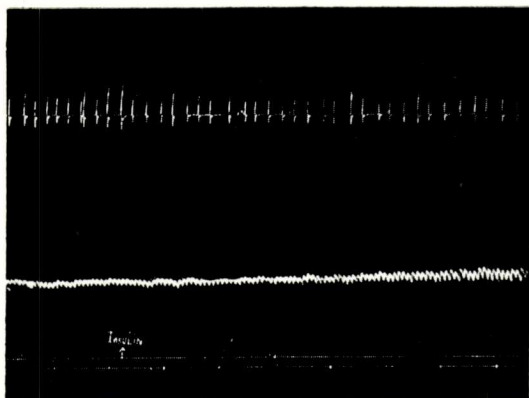
Per tal de valorar adequadament els resultats obtinguts convé que recordem les variacions, en aparença espontànies, a què es troben subjectes les respostes respiratòries del cap aïllat.

Segons Heymans, el cap aïllat és capaç d'establir autonòmicament l'automatisme dels seus moviments respiratoris. El xoc operatori pot retardar considerablement l'aparició dels moviments del cap. L'apnea per hiperventilació del gos donador pot ésser també causa d'inhibició dels moviments, i també es pot modificar per descensos i variacions brusques en la pressió arterial del sistema.

Per la nostra part hem pogut observar que el cap aïllat és capaç de mantenir un ritme respiratori determinat, i també que presenta un tipus de reacció característic en front dels estímuls que arriben al centre respiratori. Quelcom d'anàleg ha pogut observar-se repetidament en l'animal intacte, cosa que justifica certes característiques funcionals diferents d'uns experiments a altres.

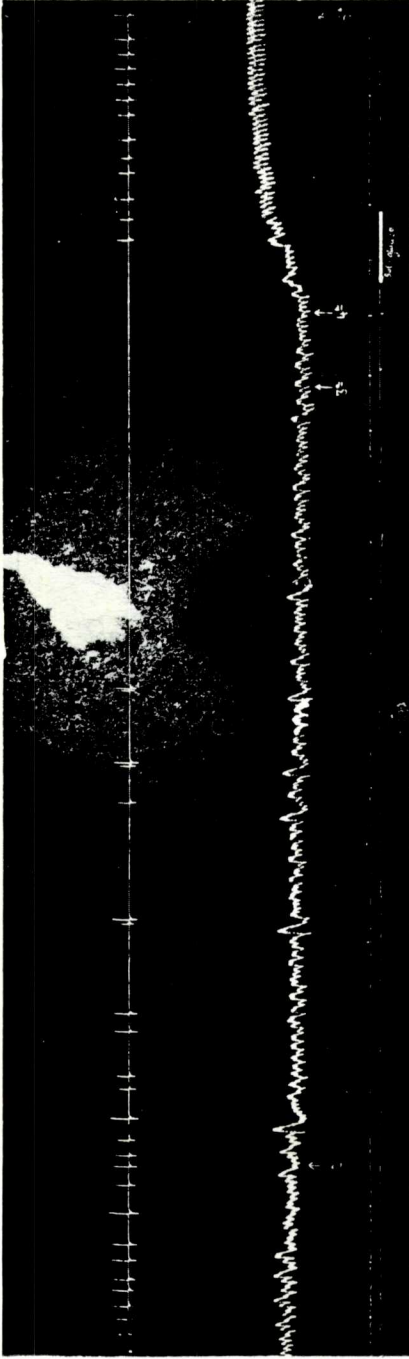
Hem vist en la gràfica 2 que la hipoglucèmia apareix com a causa immediata de la inhibició. Aquesta inhibició es corregeix administrant una certa quantitat de solució de glucosa isotònica.

No cal dir que en aquest cas no pot invocar-se com a factor inhibitori la pressió arterial, ja que els seus valors es mantenen a un nivell invariable. ¿Caldria atribuir aquesta inhibició, com suposen Olmsted i Logan, per als símptomes depenents de la hipoglucèmia a un síndrome asfíctic? En primer lloc recordaré que Cori i Cori demostraren que la concentració de glucosa en el cervell es pot considerar independent dels símptomes



Gràfica I

Experiment 2. — Traçat superior : moviments respiratoris del cap aïllat. Traçat inferior : pressió arterial del gos *A* (donador).
Efectes immediats de la injecció d'insulina.



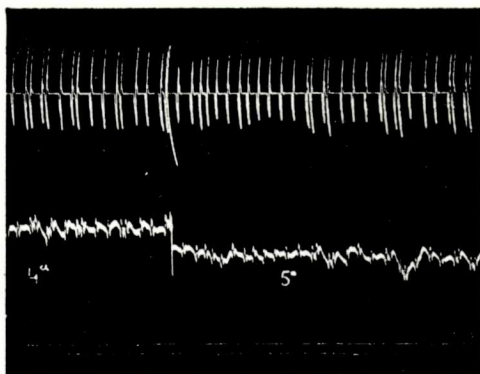
Gràfica II

Experiment 2. — Traçat superior : moviments del cap aïllat. Coincidint amb les preses de sang, que foren hipoglucèmiques, es produeix una inhibició, que passa en injectar solució de glucosa.



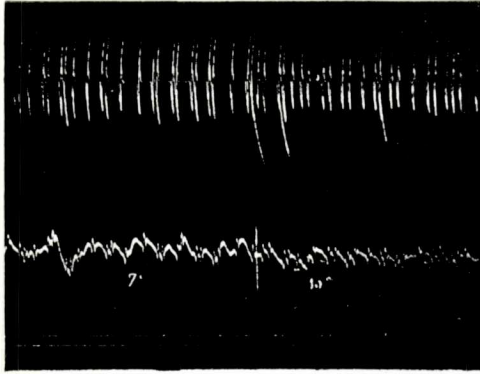
III

Gràfica III. *Experiment 4.* — Traçat superior : moviments del cap aïllat abans de la insulina. Traçat inferior : pressió del gos donador.



IV

Gràfica IV. *Experiment 4.* — Traçat superior : moviments del cap aïllat. Coincidint amb les preses de sang 4 i 5 de l'experiment. Traçat inferior : pressió del gos donador A. Es veu una disminució de 20 mm. de Hg en la pressió arterial.



Gràfica V

Experiment 4. — Traçat superior : moviments respiratoris del cap aïllat corresponents a les preses 7 i 10, moments de la màxima hipoglucèmia. En el traçat inferior es veu encara un lleuger descens de la pressió arterial.

de la hipoglucèmia, la qual cosa harmonitza amb els resultats d'Strauss i Simon, que en casos d'hipoglucèmies molt baixes (0'28 per 100) no veuen aparèixer els símptomes convulsius, considerats molt de temps com index de la hipoglucèmia. A més a més, si seguim la interpretació que Kleitmann i Magnus han donat del síndrome hipoglucèmic (el qual seria degut a una alteració dels processos d'oxibiosi de les cèl·lules nervioses que comportaria l'excitació anormal dels centres motors de la medul·la i la inhibició dels centres respiratoris), el que hauria d'ocórrer amb els moviments del cap aïllat seria un tipus de reacció asfíctica, i el que nosaltres veiem que enquadra millor dintre del tipus d'una modificació apneica. Finalment, en el nostre experiment 4 trobem els arguments de més força contra aquesta manera de veure, ja que hipoglucèmies molt més importants resulten ineficaces per a inhibir els moviments respiratoris del cap aïllat. També concorre ací una altra circumstància que podria afavorir l'aparició del fenomen inhibitori, com és el descens de la pressió arterial que es produeix en el transcurs de l'experiment.

Per a acabar, i tenint en compte la complexitat de les accions que exerceix la insulina, entre les quals la hipoglucèmia és una sola de les moltes que pot determinar, i a més a més el diferent comportament del cap aïllat davant dels descensos del nivell glucèmic, crec aventurat d'atribuir exclusivament a la hipoglucèmia els efectes observats.

CONCLUSIONS

La injecció endovenosa de fortes dosis d'insulina en les preparacions de cap aïllat produeix hipoglucèmia amb certa dificultat.

En els casos d'hipoglucèmia manifesta disminueix l'extensió dels moviments respiratoris en el cap aïllat, i en alguna ocasió es produeix la inhibició completa.

La inhibició provocada per la insulina es corregeix si s'administra per via endovenosa una solució isotònica de glucosa.

*Laboratori de Fisiologia.
Facultat de Medicina. València.*

BIBLIOGRAFIA

- E. Zunz i J. La Barre*, Sensibilité des centres nerveux supérieurs à l'hypoglycémie provoquée par injection d'insuline. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris, XCIX, 631, 1928.
- J. F. Heymans i C. Heymans*, Sur la régulation du centre respiratoire de la tête isolée du chien. Arch. de Pharmacodynamie et Thérapie, XXXIII, 273, 1927.
- J. Pucho Alvarez*, El sistema nervioso autónomo en la regulación de la glucemia. Barcelona, 1927.
- J. Pucho Alvarez*, Influencia de la asfíxia sobre la glucemia. Trabajos del Instituto de Fisiología de Barcelona, 1928-30, i en The American Journal of Physiology, XC, 480, 1929.
- J. Pucho Alvarez*, Influencia de las soluciones hipertónicas sobre la actividad respiratoria de la cabeza aislada. Revista Médica de Barcelona, agost de 1931.
- J. M. Bellido i J. Pucho Alvarez*, La hiperglucemia insulínica. Trabajos del Instituto de Fisiología de Barcelona, II, 177, 1927.
- C. F. Cori i G. T. Cori*, Insulin and tissue sugar. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1925.
- Strauss i Simon*, Ueber Insulin Behandlung bei Diabetes. Berlin, 1924.
- Olmsted i Logan*, The effect of insulin on the central nervous system. Am. Journ. of Physiology, LXVI, 437, 1923.
- N. Kleitmann i R. Magnus*, Zur Wirkung des Insulins auf das Zentralnervensystems. Pflüger's Archiv, 1924, CCV, 148.