

L'ACCIÓ DE LA NICOTINA SOBRE LES  
FIBRES NERVIOSES DEL VAGUE.  
INFLUÈNCIA SOBRE LA CONDUCTIBILITAT.

per

J. RAVENTÓS I PIJOAN

Tots els treballs que fins a la data s'han emprès referents a l'acció de la nicotina sobre el vague han estat dirigits cap a observar la seva acció sobre les terminacions d'aquest nervi al voltant de les cèl·lules ganglionars o sobre les seves últimes ramificacions en els òrgans. Aquests efectes han estat investigats sobretot en el budell i el cor.

Rosenthal (1) va veure que per la injecció de nicotina, no solament obtenia una paràlisi dels filets nerviosos vasomotors de l'orella, sinó que la injecció de nicotina produïa una parada primària del cor en diàstole que durà poc temps, seguida de la desaparició de l'efecte cardio inhibidor del vague. Kocker (2) va confirmar les experiències anteriors i veié que l'efecte cardio inhibidor primari desapareixia si abans s'havia paratitzat el vague amb curare. Truhart obté els mateixos resultats que els anteriors i impedeix l'efecte cardioinhibidor primari per l'atropina. Mayer (3) observa que per la injecció de petites dosis de nicotina transforma l'efecte cardio inhibidor de l'excitació del vague simpàtic de la granota en

cardio accelerador. L'excitació del sinus venós conserva, no obstant, el seu efecte inhibidor típic, tot i la intoxicació nicotínica. Langley i la seva escola (4) aplicaren al cor llur teoria de l'acció específica de la nicotina sobre les sinapsis dels ganglis simpàtics i donaren l'explicació d'aquests efectes dient que la nicotina paralitzava les cèl·lules ganglionars intracardíaques i que l'efecte inhibidor de la injecció de nicotina es deu a què en aquest cas s'exciten les fibres nervioses procedents d'aquestes cèl·lules. La nicotina respectaria les fibres cardio acceleradores. Aquest ha estat el concepte que fins avui ha regit el coneixement de l'acció farmacològica de la nicotina sobre la innervació extracardíaca, malgrat que ja L. Frederich (5) va observar que no totes les fibres del vague acaben en el gangli sinusal, sinó que després de la destrucció d'aquest per congelació, es veu que persisteixen els efectes cardio inhibidors del vague, efectes que desapareixen després de l'administració o de l'aplicació de nicotina sobre el cor. L. Frederich suposa, doncs, l'existència de fibres nervioses del vague que actuen directament sobre les aurícules i que serien bloquejades per la nicotina. Dale, Laidaw i Simons varen trobar que, després de la injecció endovenosa de nicotina, s'inverteix l'efecte de l'excitació del vague.

Més tard (7) Amsler va obtenir resultats la importància dels quals no hem de fer remarcar. Empra el cor de la granota isolat pel mètode de Staub, l'intoxica amb una forta dosi de nicotina i administra més tard una petita quantitat de solució d'adrenalina Parke Davis, parant-se el cor en diàstole. Aquestes experiències han estat seguides d'altres de Rydin (8) en les quals ha observat l'efecte de la nicotina sobre l'acció de drogues simpàtico i parasimpàtico-tòniques, en el budell i úter de conill i cobai, i sobre el cor de cobai i granota. Per

aquestes sèries experimentals l'autor arriba a les conclusions següents:

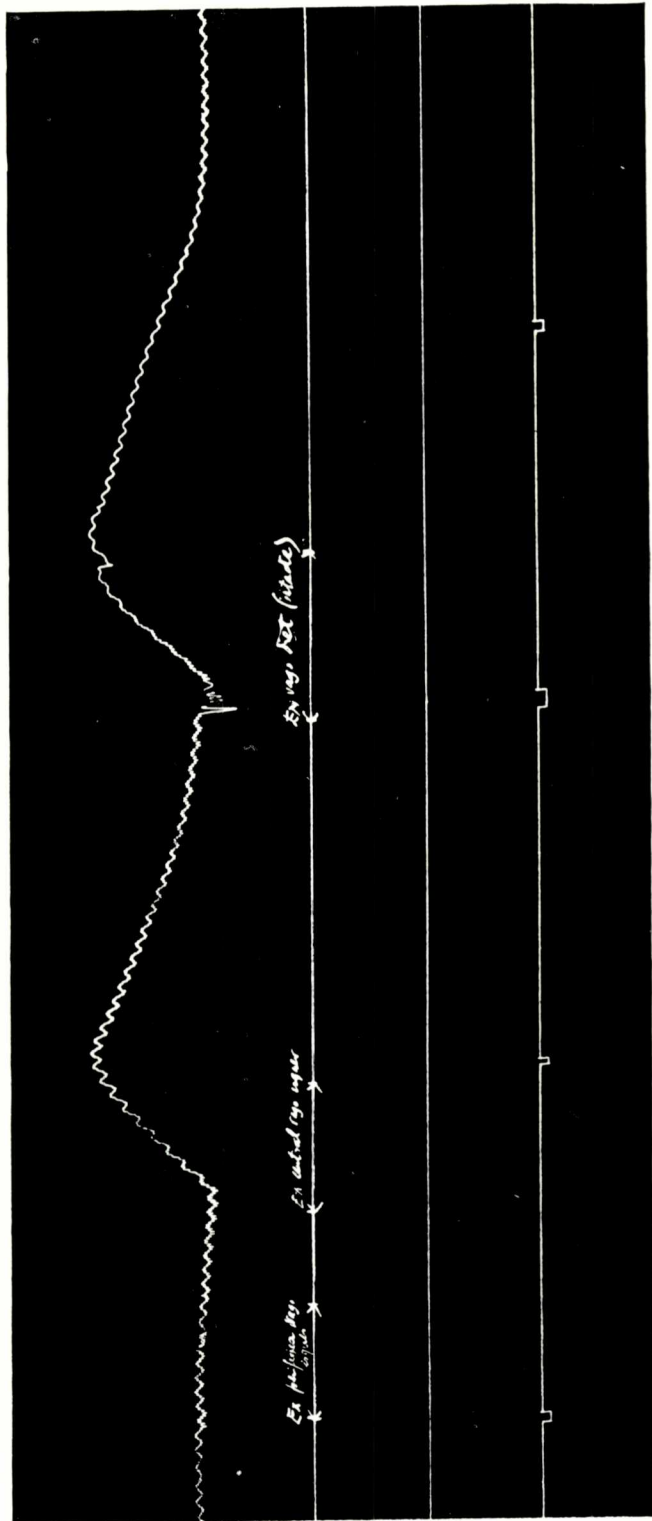
I. La nicotina té una afinitat per les terminacions nervioses simpàtiques del cor de la granota, que pot arribar a paràlitzar, així com pels òrgans terminals cardioinhibidors parasimpàtics.

II. Després de la nicotinització, l'adrenalina Clin i sobretot la Parke Davis, tenen un lleuger efecte cardioinhibidor. El de l'última és degut en part a la cloretona que conté, però el de l'adrenalina Clin no és inhibit per l'atropina, la qual cosa fa suposar l'existència d'una innervació simpàtica cardioinhibidora, malgrat que, essent importants les dosis d'adrenalina emprades, no podem tenir la certesa que l'efecte cardioinhibidor de l'adrenalina observat en aquestes condicions sigui d'origen nerviós.

III. La nicotina disminueix l'excitabilitat dels òrgans terminals del vague en el budell mentre que augmenta l'excitabilitat dels simpàtics.

IV. La nicotina paralitza les terminacions motrius simpàtiques i parasimpàtiques de l'úter, mentre que no altera la innervació simpàtico-inhibidora de l'úter. La inhibició primària després de l'addició de nicotina depèn de l'excitació dels òrgans terminals simpàtics. Després d'una excitació augmenta la sensibilitat a la nicotina. Si l'úter no dona reaccions motrius a dosis repetides de nicotina és degut a la forta disminució de l'excitabilitat de tots els òrgans terminals motors.

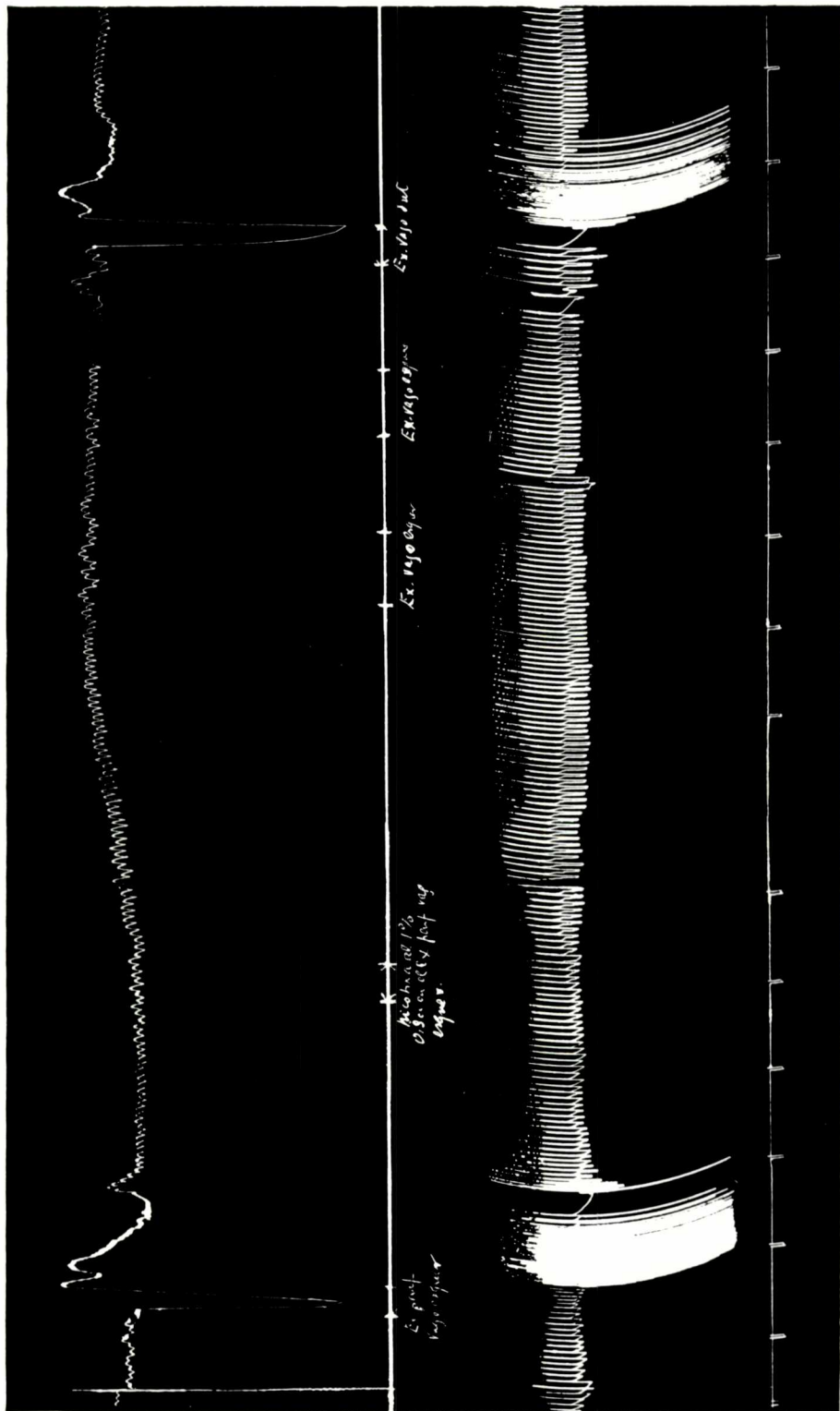
Continuant els nostres estudis referents a l'acció de la nicotina sobre la fibra nerviosa, començats per les observacions fetes sobre la preparació neuromuscular (9) on exposàvem que la conducció nerviosa era bloquejada per solucions de nicotina al 10, 5, 1, 0'5 i 0'1 per 100, els hem continuat junt amb Pi Suñer (10) sobre els nervis de la



Gráfica I

Experiment D-40-XII-1931. — Acción de la nicotina administrada endovenosamente. Desaparición de l'efecte de l'excitació perifèrica del vague esquerre. Persistència de l'efecte hipertensor de l'excitació central del vague esquerre. L'excitació del vague dret (intacte) va seguida d'un efecte hipertensor, en lloc del seu efecte cardio-inhibidor.

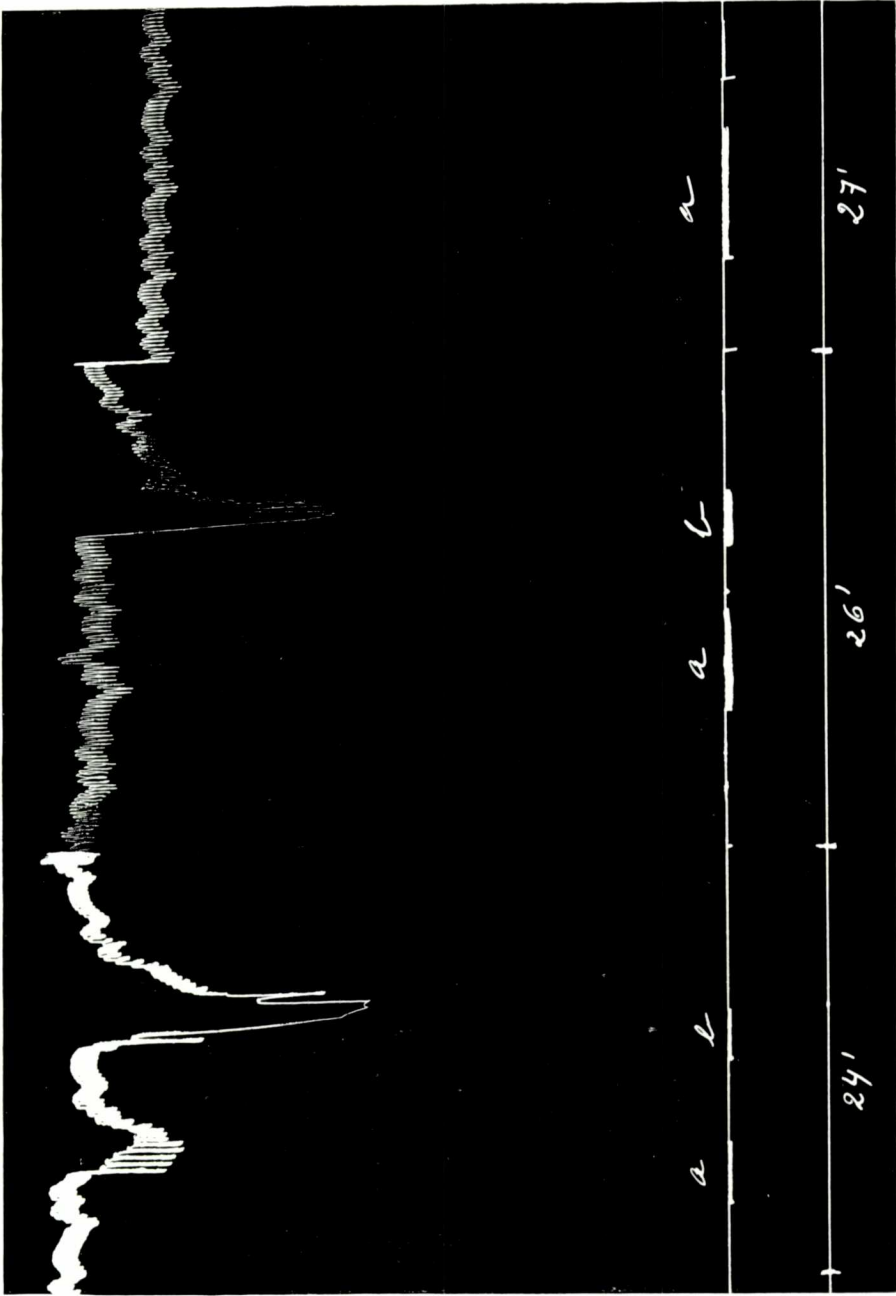




Gráfica II

Experiment F-18-1-1932. — Acció de la nicotina sobre el vague. Bloqueig de la conducció de l'extrem periferic del vague per la injecció intratroncular de 0'3 cc. de nicotina a l'1 per 100. L'excitació de l'altre vague té el seu efecte normal.



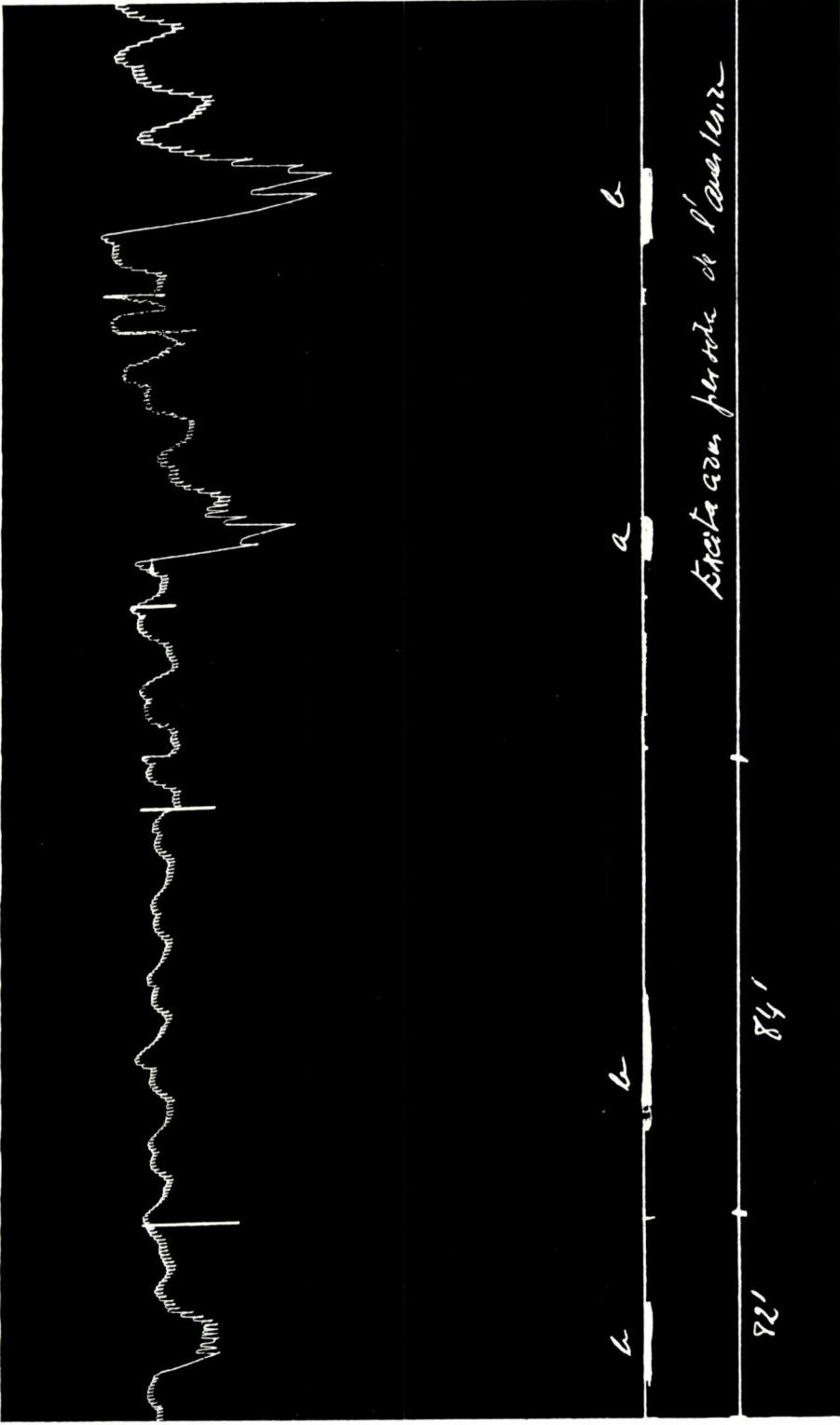


Gràfica III

Experiment VI-8-VI-1932. — Acció de la nicotina sobre el vague. La solució de nicotina al 0'5 per 100 és aplicada en diferents llargades sobre els dos vagues. Vague esquerre *a*, 9 cm., i vague dret, 9 mm. Als 24 m. de l'aplicació. En excitar *a* es produeix bradicàrdia. Als 26 m. bloqueig de la conducció en *a*. L'excitació de *b*, vague dret, té el seu efecte normal.







Gráfica IV

Experiment VI-8-VI-1932. — Acción de la nicotina sobre el vagne. Als 82 m. de l'aplicació de nicotina, bradicàrdia en excitar en b.  
Als 84 m. bloqueig de b. Excitacions controls de a i b, positives.



vida vegetativa, vague i esplàncnic, injectant petites quantitats de les solucions introncularment, i en aquests experiments hem trobat que en l'extrem perifèric el vague es bloqueja per solucions de nicotina al 10-1 per 100. Ara bé, aquesta tècnica té el gran inconvenient que gairebé sempre petites quantitats de nicotina són absorbides pels teixits, i que aquella bloqueja el vague a nivell de les cèl·lules ganglionars intracardíaques. Poques vegades hem pogut fer la injecció intratrancular sense que veiéssim tot seguit que el cor s'alentia i la pressió augmentava, signes inconfusibles de l'entrada de la nicotina en el torrent circulatori.

Per a evitar aquell greu inconvenient intentàrem provar diferents tipus de cambres anestèsiques, però en totes elles, a causa dels moviments respiratoris de l'animal, es perden gotes de les solucions de nicotina que cauen en la incisió del coll, essent així ràpidament absorbides. Per últim, veient que amb les tècniques clàssiques (cel·les de parafina, etc.), no podíem impedir aquesta absorció de tòxic, construïrem unes cànules amb les quals hem solucionat aquest inconvenient. Aquestes cànules, que es poden fer ràpidament en el laboratori, són un tub de vidre d'uns 8-10 mm. de diàmetre i d'una llargada d'uns 12 cm. Tanquem una mica un dels seus extrems a la làmpara de manera que hi quedi un forat d'uns 1'5-2 mil·límetres de diàmetre. Introduïm el nervi seccionat en un dels seus extrems, per l'orifici inferior, el petit, de manera que estigui tot ell en la cambra, i el seu extrem el fixem en una planxa de suro parafinada que hi ha a l'extrem superior del tub i el recobrim amb una mica de cotó mullat amb Ringer. Obturem l'extrem inferior amb cotó fluix i amb una capa de mercuri de manera que clogui hermèticament, i d'aquesta manera, tenim el nervi ja preparat per a introduir la solució de nicotina, sense tenir

por que se'n perdi la més petita quantitat. Aquesta cà-nula té, a més, l'avantatge de donar-nos a conèixer la llargada de nervi submergit dins de la solució anestèsica.

En aquesta segona sèrie experimental sobre el vague hem operat com segueix. Hem fet la dissecció de tots dos pneumogàstrics en el coll i cada un l'hem introduït en una cambra, i hem submergit diferents llargades de nervi, per tal d'observar el temps d'aparició del bloqueig en cada un dels nervis. Les excitacions han estat fetes en l'extrem del vague preparat i amb corrent faràdic de 5-10 segons de durada, d'intensitat supramaximal i en intervals de dos minuts. L'efecte ha estat observat pels canvis de la pressió arterial. En tots els experi-ments hem controlat els resultats fent excitacions per sota de la zona bloquejada.

No hem volgut solament provar les diferents con-centracions de nicotina, sinó que he intentat aclarir el tan debatut problema de la conducció nerviosa amb o sense decrement. Per això, tenint en compte que, segons Kato (11 i 12), les causes d'error de les ja clàssiques ex-periències d'Adrian i K. Lucas (13) són la poca llargada de la zona anestèsica, la difusió de la solució anestèsica i la propagació del corrent elèctric, he pensat evitar la primera augmentant les zones del bloqueig fins a 9 cm. i 9 mm., llargades que sobrepassen els 7 mm., donats com a mínim per Kato. Aquest i els seus deixebles treballen en el gripau japonès que té uns ciàtics de més de 10 cm., emprant en general llargades de 2-3 cm. com a llargues i de 7-10 mm. com a curtes, trobant en tots dos ciàtics d'un mateix animal temps d'aparició del bloqueig senzillament iguals. Uchimura (14), de la ma-teixa escola, observa el temps de bloqueig dels pneumo-gàstrics del conill usant llargades de 2-3 cm. i de 1-1'5 cm., i observant l'efecte sobre el cor pel mètode de suspensió.

En aquestes condicions troba el temps d'aparició del bloc igual en els dos costats.

En els nostres experiments, hem trobat els resultats següents:

	Temps d'aparició del bloc	
	Vague esquerre 9 cm.	Vague dret 9 mm.
Gos I. 1-VI-1933. Nicotina 5 per 100...	8'	14'
Gos II. 1-VI-1933. Nicotina 5 per 100...	4'	15'
Gos III. 2-VI-1933. Nicotina 1 per 100...	4'	8' ?
Gos IV. 5-VI-1933. Nicotina 1 per 100...	6'	10'
Gos V. 5-VI-1933. Nicotina 0'5 per 100..	2,5'	24'
Gos VI. 8-VI-1933. Nicotina 0'5 per 100..	26'	84'

Dels resultats de les experiències que hem reproduït podem afirmar que la nicotina no té solament una acció bloquejadora de les fibres nervioses dels nervis motors i sensitius, sinó que, també en els nervis de la vida vegetativa pot interrompre la conducció, tant en les sinapsis ganglionars com en qualsevol punt del seu trajecte. Les concentracions necessàries pel seu bloqueig són iguals a les necessàries per a interrompre les fibres motrius o sigui que són fàcilment anestesiades amb solucions de nicotina o de clorhidrat de nicotina al 1' i 0'5 per 100.

En alguna de les experiències hem pogut observar que abans de l'aparició del bloqueig total, els efectes de l'excitació disminueixen en intensitat. En les gràfiques I i II de l'experiència VI veiem que abans d'inhibir-se completament l'efecte de l'excitació del vague, hi ha un cert temps que provoca una marcada bradicàrdia amb una lleugera caiguda de la pressió. En la gràfica II de l'experiment VI, aquesta bradicàrdia és tan lleugera, que no és capaç de provocar la més petita hipotensió. Aquest efecte és comparable a la disminució de l'altura de la

contracció del múscul innervat per un nervi sotmès a la influència d'un narcòtic.

Sota un altre punt de vista hem de comentar aquestes experiències que malauradament són poques. En anestesiar zones de diferent llargària en els dos vagus, volguérem intentar de portar algun aclariment sobre la tan debatuda qüestió de la conducció de la influència nerviosa en el nervi anestesiàt.

Veiem, que en el vague, si augmentem les diferències de llargada fins a ésser unes deu vegades més gran que l'altra, els temps d'aparició del bloqueig nerviós és més gran en les zones curtes que en les llargues, conforme a les idees d'Adrian, i els resultats obtinguts ens han encoratjat en gran manera i ens han fet emprendre nous treballs encaminats a portar algun aclariment al problema de la conducció decremental. No creiem que aquest sigui el moment encara d'exposar les nostres investigacions sobre aquest punt, que aviat seran publicades en altre lloc.

#### CONCLUSIONS

Les solucions de nicotina del 10 per 100 al 0'5 per 100 bloquegen la conducció de l'estímul nerviós al llarg de les fibres del vagus.

En el nervi pneumogàstric, emprant llargades de 9 cm. i de 9 mm., el temps d'aparició del bloc és sempre més gran en les zones curtes que en les llargues.

*Institut de Fisiologia.  
Facultat de Medicina. Barcelona.*

## BIBLIOGRAFIA

1. *J. Rosenthal*, *Zentralb. f. med. Wiss.*, 737; 1863.
2. *A. Krockner*, Ueber die Wirkung des Nikotins auf den tierischen Organismus. Berlin, Diss., 1868.
3. *A. B. Mayer*, *Das Hemmungsnervensystem des Herzens*, Berlin, 1869.
4. *Langley*, *Proc. Roy. Soc.*, 47, 425; 1889.
5. *L. Frederich*, *Arch. Inter. de Physiol.*, 14, 195; 1914.
6. *Dale, Laidlaw i Symons*, *Jour. of Physiol.*, 41, 1; 1911.
7. *C. Amsler*, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 185, 86; 1920.
8. *H. Rydin*, *Arch. Int. de Pharmac.*, 34, 39; 1928.
9. *J. Raventós*, *C. R. de la Soc. de Biol.*, CX, 739; 1932.
10. *A. Pi Suñer i J. Raventós*, *Treb. Soc. Biol.* XIV, 43, 1932.
11. *G. Kato*, *The theory of decrementles conduction in narcotised region of nerve*; Tokyo, Nankodo, 1924.
12. *G. Kato*, *The further studies of decrementles conduction*; Tokyo, Nankodo; 1926.
13. *K. Lucas*, *La conduction de l'influx nerveux*; Paris, Gautier-Villars, 1920.
14. *R. Uchimura*, Citat per Kato en «The further studies of decrementles conduction.»