

## Verins anabòlics i catabòlics del cor

En el transcurs dels anys 1909 i 1910 ens ocupàrem de la influencia de diverses substancies sobre l'equilibri elèctric basio-apical del cor. Després, comprovat l'estat d'aquest equilibri sota les diferents condicions del treball cardíac, i especialment en la inhibició d'origen pneumogàstric, ens proposàrem estudiar els efectes dels tònic depressors cardíacs.

Rès poguérem conseguir aleshores de l'ús dels primers, ni entre'ls depressors de l'acció de la veratrina. Provàrem l'acció dels ions alcalins-ferrosos, interessats com ens trobàvem per les investigacions de Gómez Ocaña, i particularment del calci, l'acció del qual com a enèrgic depressor del cor ja havien demostrat Howell i Durke. Els resultats obtinguts per nosaltres foren extremadament interessants.

Treballàvem sobre gossos, i amb l'electròmetre de mercuri d'Ostwald.  $\text{Ca Cl}_2$  injectat per vía venosa, o intersticialment en el cor produeix efectes mecànics de diàstole comparables als que s'observen com efecte de la excitació del vago. Els fenòmens elèctrics que acompanyen an aquests fenòmens mecànics son també equivalents: l'equilibri elèctric de base i àpex és alterat en el mateix sentit en que l'altera la excitació pneumogàstrica. L'adició de l'influencia del pneumogàstric i de la propia de les sals de calci ocasiona fenòmens de gran relleu, més intensos que la suma algèbrica dels efectes isolats d'una i altra influencia. El Ca-ion reforça l'activitat del vago: al mateix temps Pachou i Bousquet provàren no ésser possible la inhibició pneumogàstrica sense la presència de les sals de calci.

Desitjant nosaltres insistir i explicar-nos fets tan interessants, hem procurat millorar el nostre material d'investigació dels fenòmens elèctrics i hem conseguit montar una estació d'electrocardiografia suficient. Ajudant-nos amb ella hem pogut completar els estudis iniciats en 1909. Però, a l'empendre aquesta última serie experimental contàvem ja amb un nou fet d'importancia: mecanogrames atrioventriculars obtinguts sota l'influencia de diferents tòxics cardíacs ens havien confirmat les donades senyalades ja per altres autors. Els cations divalents del grupu del Ca influeixen en sentit depressor sobre l'activitat cardíaca; sols molt petites dosis obren entonant el treball de la fibra

muscular. De tot això en són confirmació les adjuntes gràfiques. Però, entre els cations d'aquest grupu, el  $Sr^{''}$  ens proporcionà resultats inesperats.

Hi ha, publicada fa un any, una nota preventiva sobre dits efectes (ARXIVS DE L'INSTITUT DE CIENCIES, n.º 2, Juliol 1912). Les sals d'estronci, com les de calci, com les de bari, com les de magnesi, com l'estimulació del nervi vago, ocasionen un enorme diàstole ventricular; el cor de la tortuga sotmès a l'influencia de l'estronci adquireix doble diàmetre que en les condicions normals de son peristaltisme.

Les gràfiques mecàniques qui acompanyen aquesta nota són convincents. La solució d'estronci es una barreja en les proporcions de 2 : 103 : 1, segons la concentració que per a cada cas se desitgi, de solució fisiològica de Na Cl, o líquit de Riujer-Locke (glucosats) i solució isotònica de  $Sr Cl_2$  (26 per 1000 de  $Sr Cl_2$  anhidre.  $\Delta = -0,60$ ), injectada en les venes en quantitat de 5 a 10 c. c. segons el tamany de la tortuga. Com se veu en les adjuntes gràfiques són nombrosos els sistoles en els quals la contracció ventricular precedeix molt a l'auricular; a la gràfica n.º 1 s'hi troben inscrits sistoles ventriculars que avençen fins en 0,62" als respectius sistoles auriculars.

Aquest fenòmen que Mackenzie anomenà, el primer, clínicament *ritme nodal*, era considerat com a cosa difícil d'assolir experimentalment. En 1909, Cusuy per l'intoxicació amb la aconitina, i Lewis, lligant les coronaries, havien obtingut l'inversió cardíaca per primera vegada; però els efectes són més evidents amb l'estronci. Vàrem demostrar ademés, en aquella serie experimental, que, per a la producció d'aquest estat d'anormalitat en la irritabilitat dels diferents segments cardíacs i en la transmissió de l'ona d'excitació, era necessaria l'activitat estival de la tortuga.

Al començar les nostres investigacions electrocardiogràfiques estàvem en possessió de dos grupus de fets d'indubitable interès, però que se'ns presentaven isolats i sense que semblés lligar-los relació de cap mena. Variació de l'equilibri elèctric introcardíac (per les sals de calci, després vista produir-se també per les d'estronci i altres tòxics cardíacs) variació en el mateix sentit que la produída per l'excitació del vago, i, per altra part, inversió del peristaltisme cardíac per l'estronci. Era, doncs, lògica la nostra pretensió d'analitzar aquests fenòmens per medi de l'electrocardiografia.

En relació amb els efectes mecànics observats, les variacions elèctriques més notables foren les originades per les sals d'estronci. Efectivament, el calci, el bari i el magnesi no alteren ostensiblement la forma de l'electrocardiograma; generalment retarden el ritme i rebaixen l'amplitut de les oscilacions elèctriques; freqüentment se veuen indicacions del mal estat ventricular, però no s'observa res específic. La modificació de la càrrega elèctrica respectiva de base i punta no té influencia sobre la valor intrínseca de l'oscil·lació que acompanya la transmissió de l'ona per tota la llargada del sistema muscular cardíac.

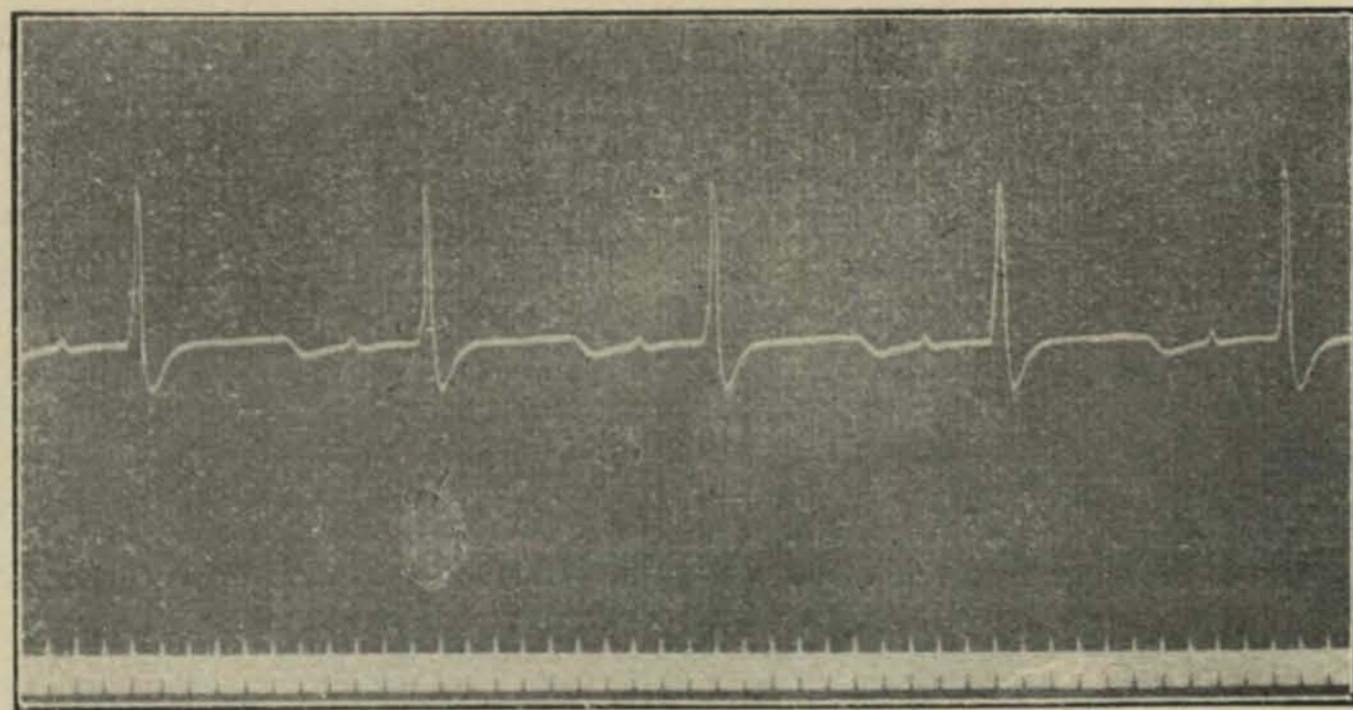


Fig. 1.<sup>a</sup> Electrocardiograma normal de tortuga. Observació XVII. Temps en  $\frac{1}{5}$  de segón.

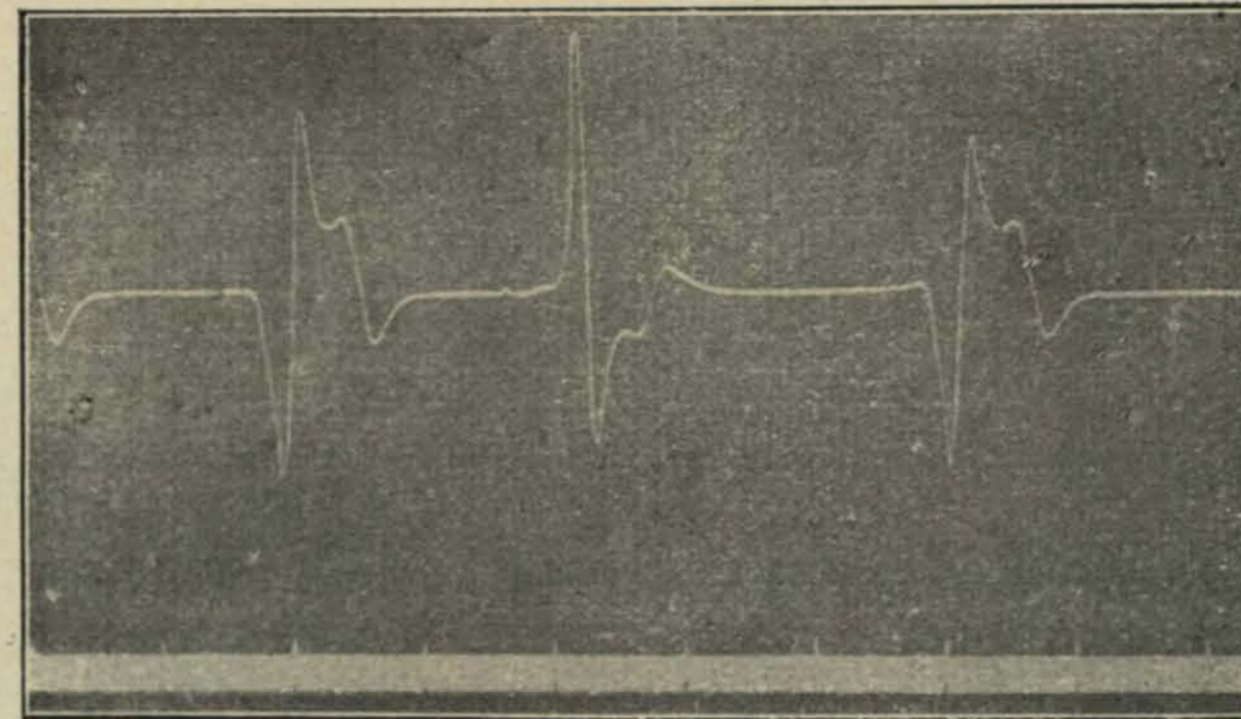


Fig. 2.<sup>a</sup> Electrocardiogrames de tortuga, després de la injecció de  $\text{Cl}_2\text{Sr}$ . Observació XVII. Dos sistoles retrògrats i un amb conducció normal interpolat. Temps en segons.

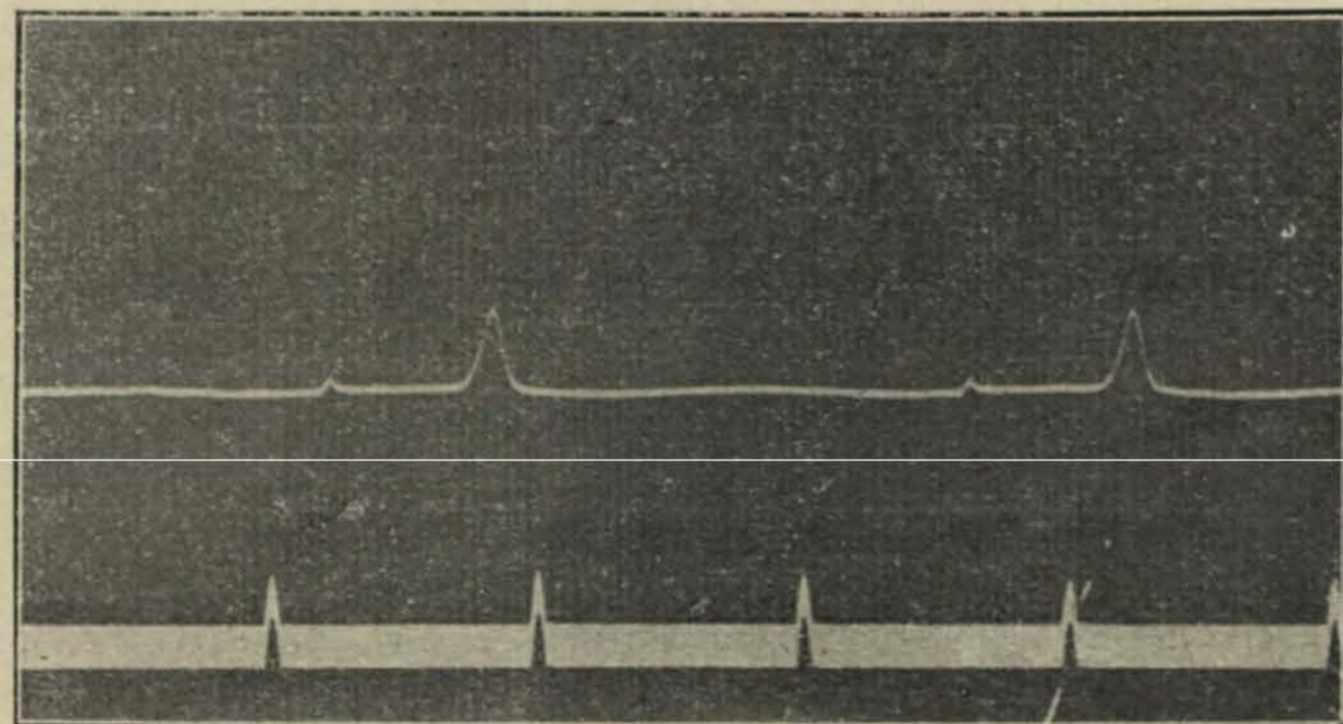


Fig. 3.<sup>a</sup> Electrocardiograma de tortuga en hivernació, després de la injecció de  $\text{Cl}_2\text{Sr}$ . Observació XXI. Temps en segons.

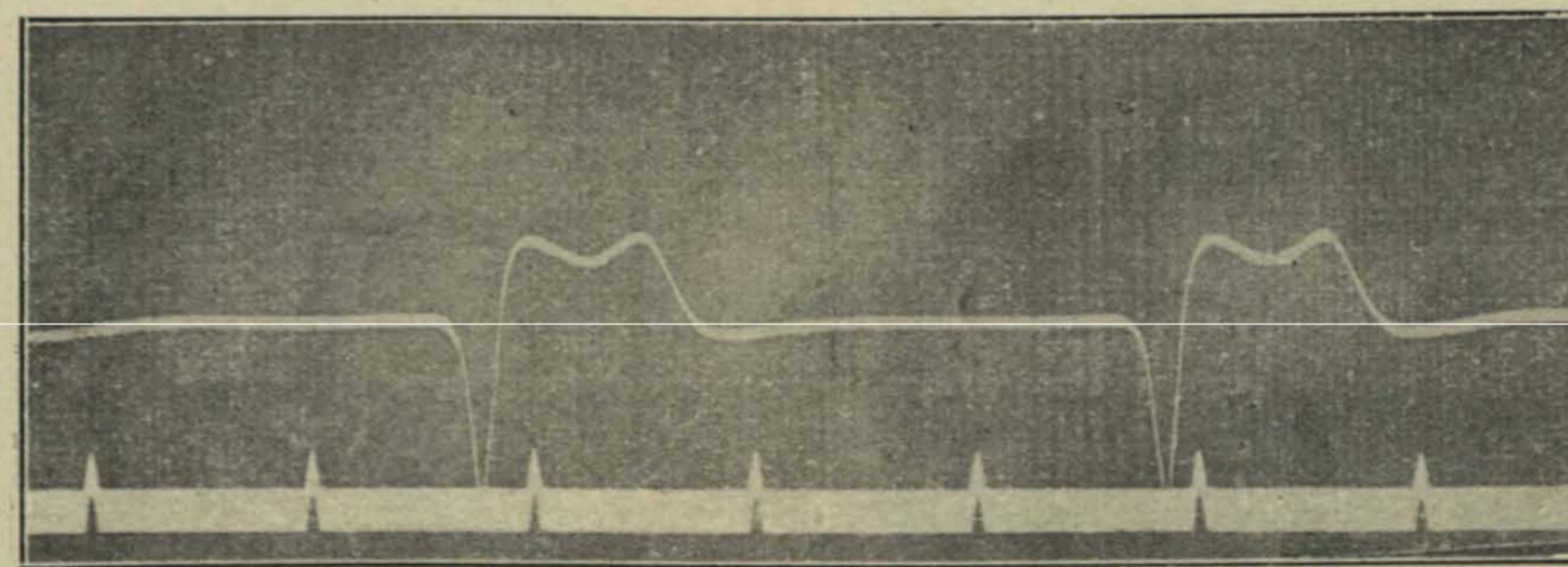


Fig. 4.<sup>a</sup> Electrocardiogrames de dos sistoles retrògrats (nodals) en una tortuga posada a la estufa a  $30^\circ$ , després de la injecció de  $\text{Cl}_2\text{Sr}$ . Observació XXXVI. Temps en segons.



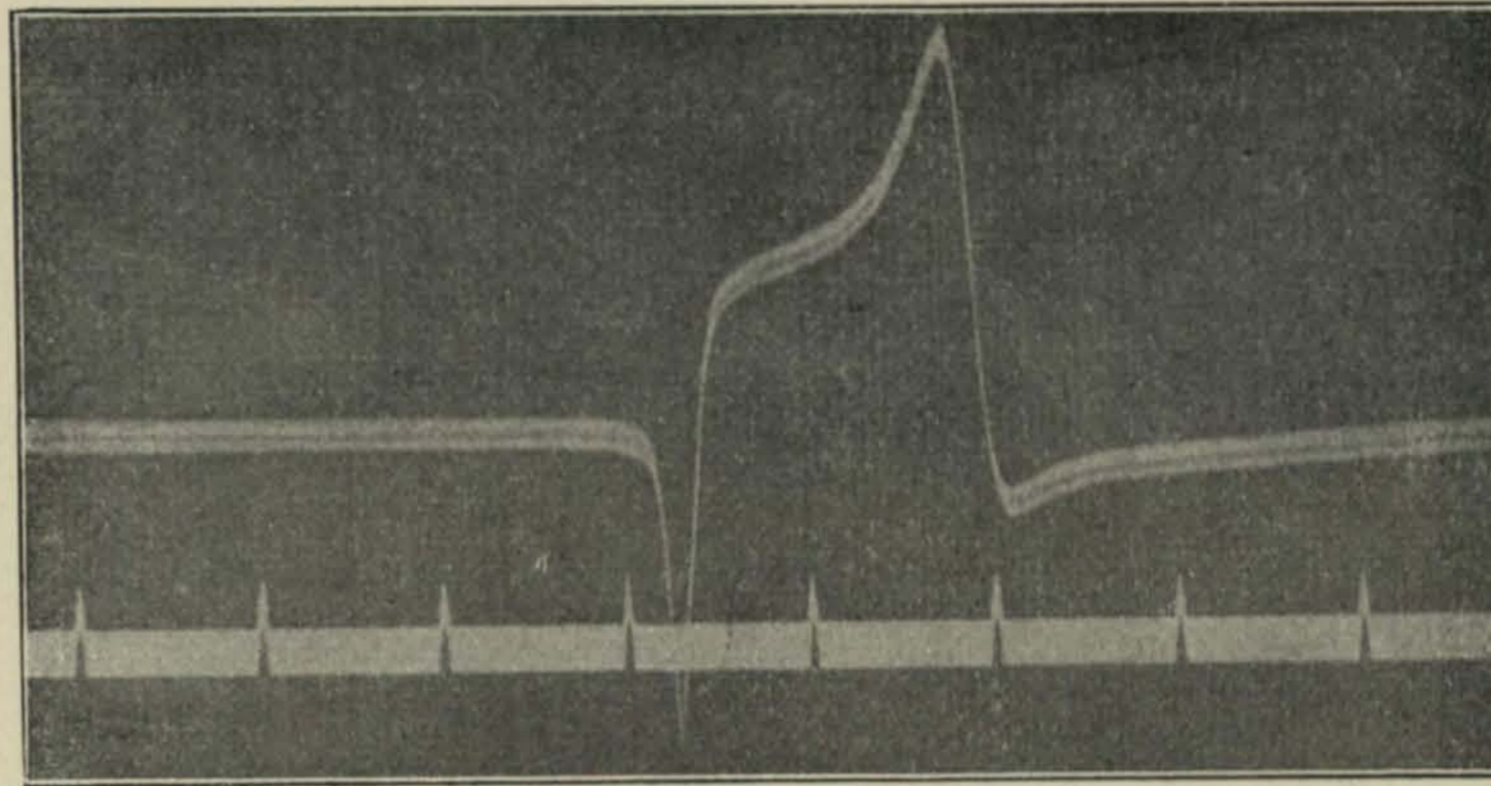


Fig. 5.<sup>a</sup> Electrocardiograma de un sístole retrògrat en una tortuga a la estufa a 30°, previa injecció de Cl<sub>2</sub>Sr. Observació XLI. Temps en segons.

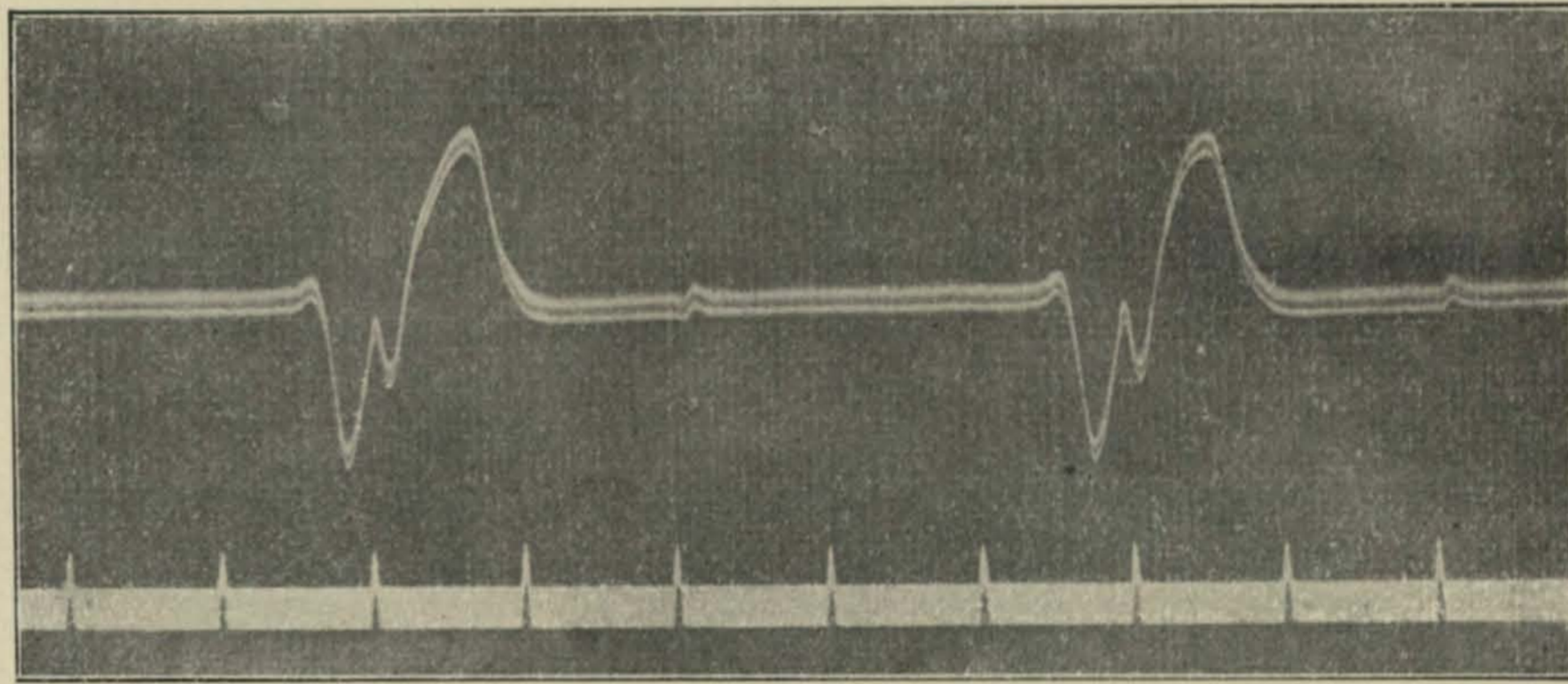


Fig. 6.<sup>a</sup> Electrocardiogrames de dos sístoles retrògrats en la mateixa tortuga de la fig. 5, a la estufa després de dúes injeccions més de Cl<sub>2</sub>Sr. Observació XLI. Temps en segons.

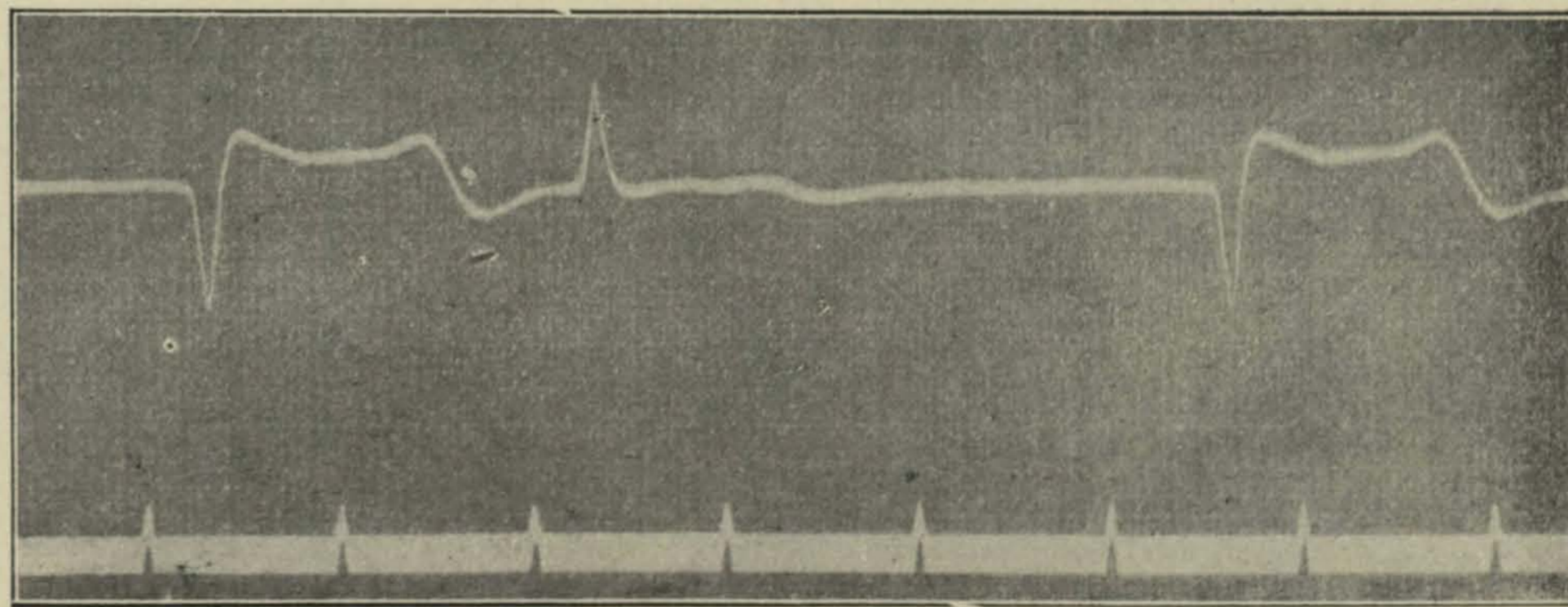


Fig. 7.<sup>a</sup> Tres electrocardiogrames, un amb conducció normal i dos amb conducció retrògrada en una tortuga posada a 30° i intoxicada amb 6 milígrams de digitalina amorfa. Observació XLV.



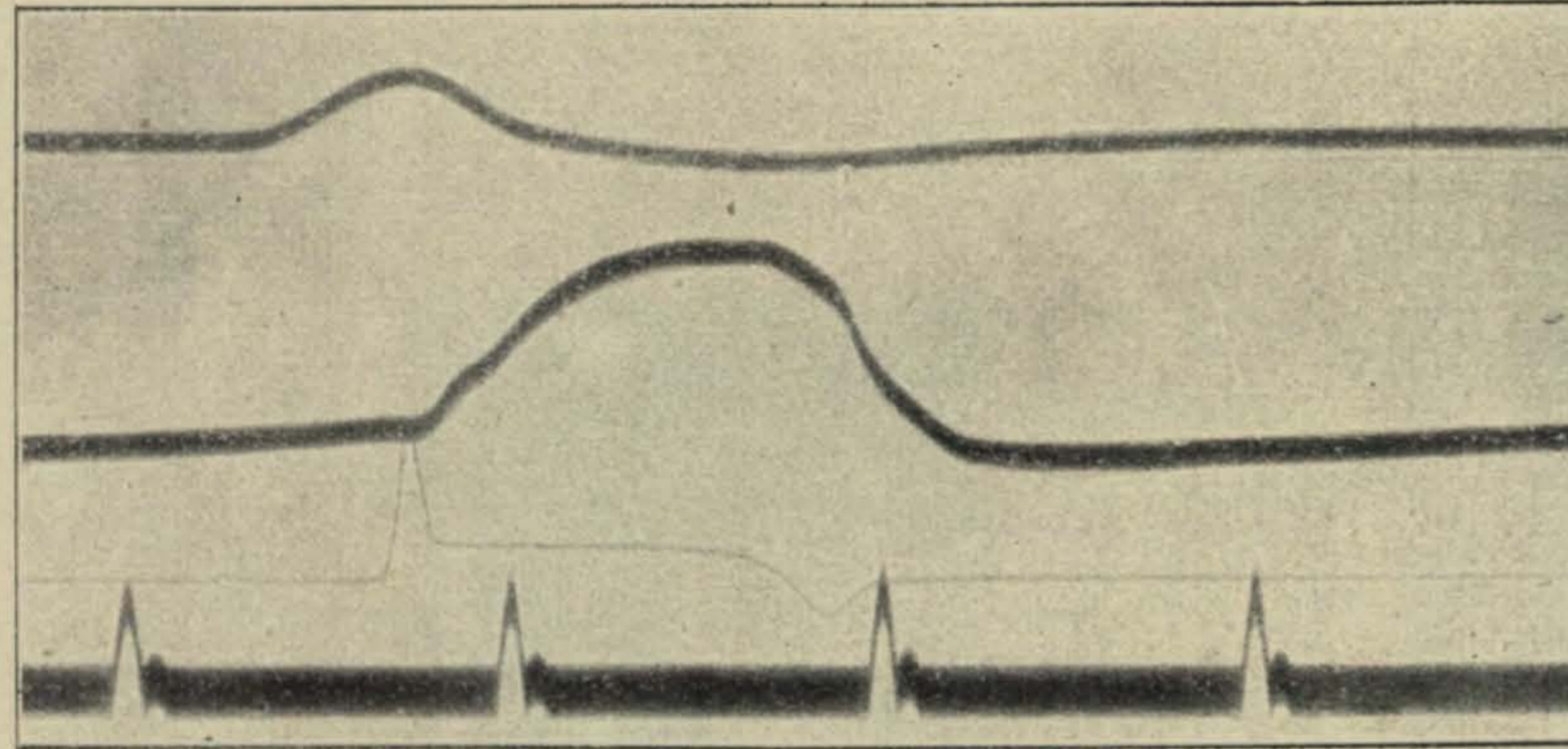


Fig. 8.<sup>a</sup> Inscripció simultània dels mecanogrames auricular (línia superior), ventricular (línia mitja) i l'electrocardiograma d'un cor de tortuga. Temps en segons. Observació LXXI. Sistole normal.

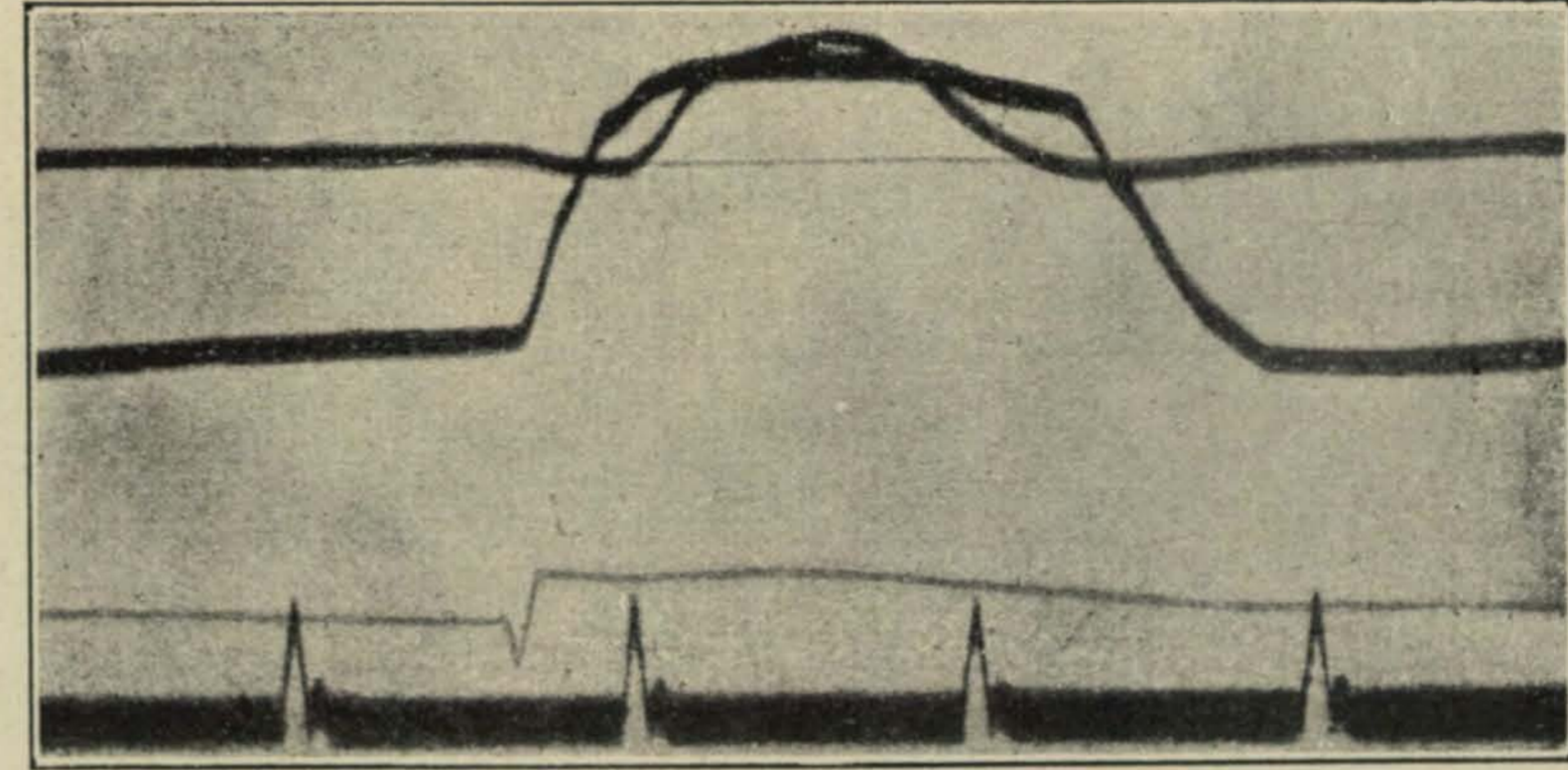


Fig. 9. Iguals indicacions que en la figura anterior. Observació LXXI. Sistole nodal, amb contracció ventricular precedint a la contracció auricular.

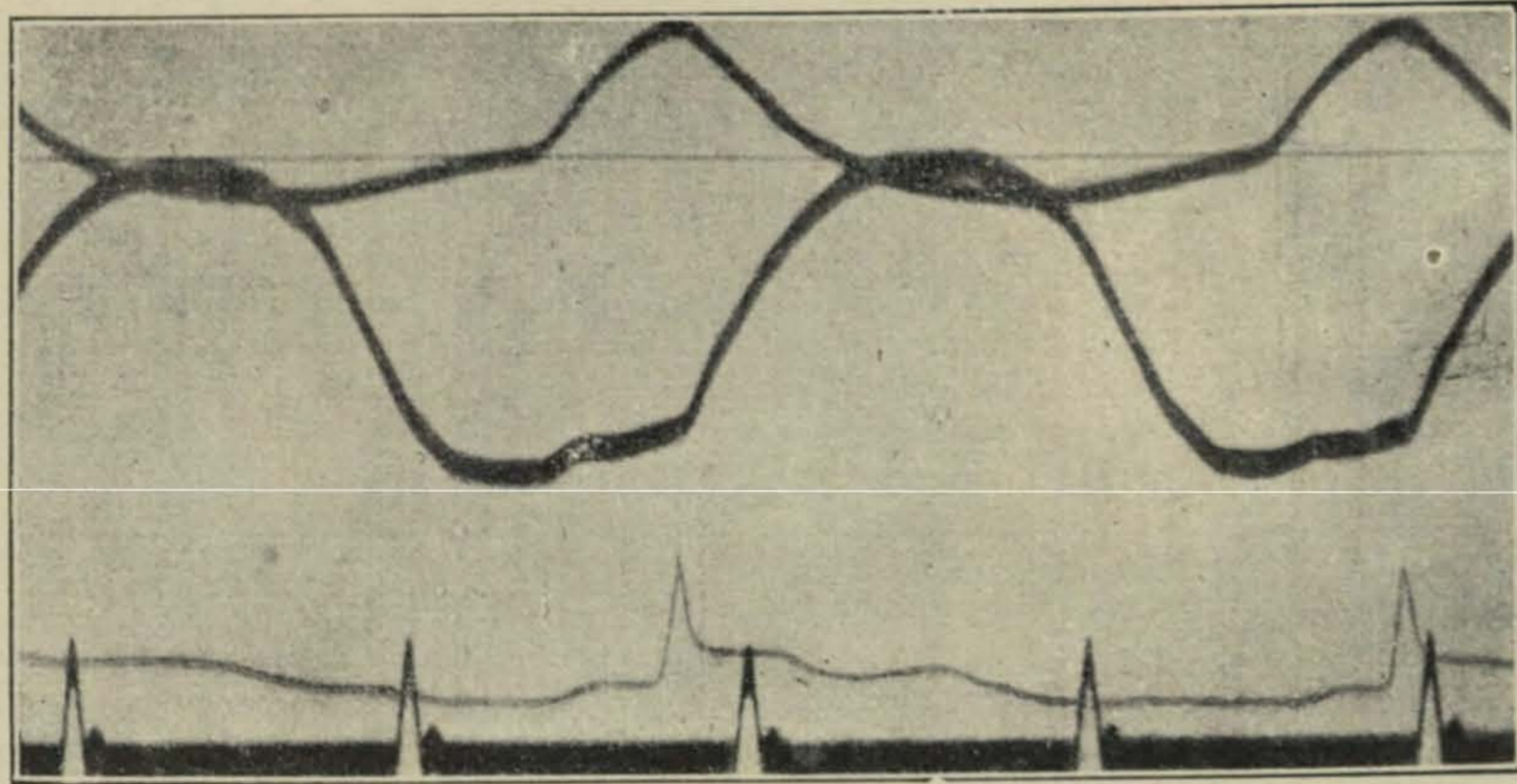


Fig. 10. Iguals indicacions que en les figures anteriors. Observació LXXVI. Sistole normal.

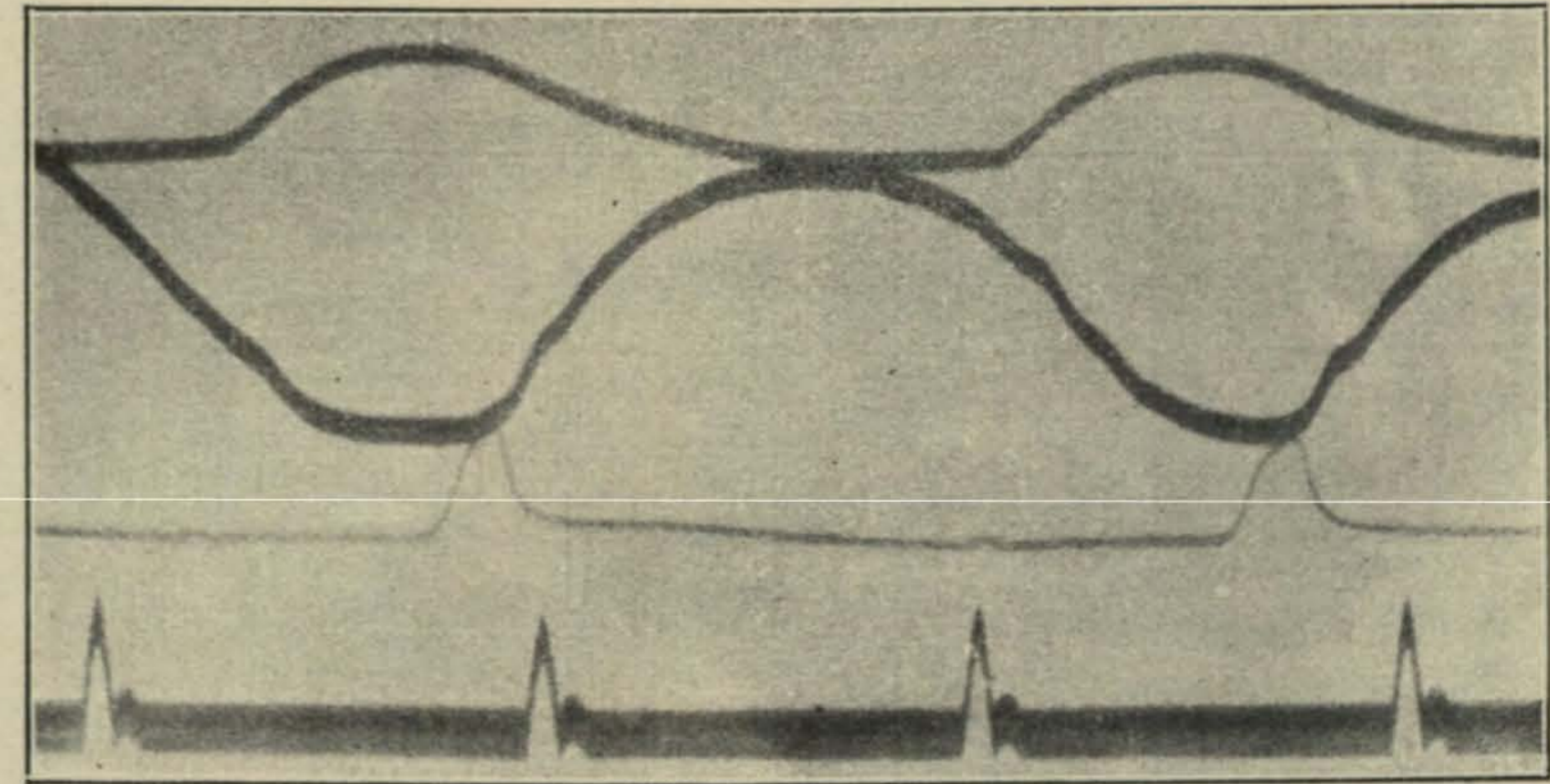


Fig. 11. Iguals indicacions que en les figures anteriors. Observació LXXVI. Sistoles després d'una injecció de 3 c. c. de serum cardiolític.





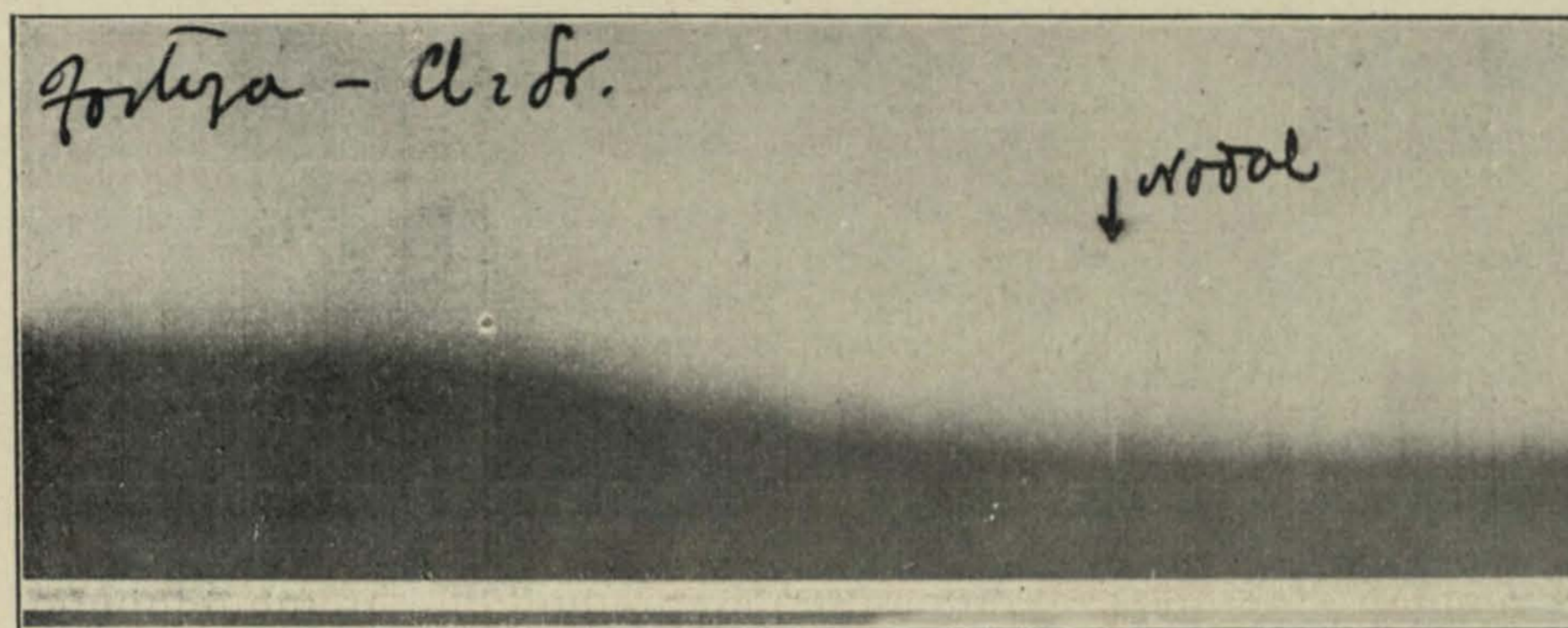


Fig. 12. Corva de la càrrega elèctrica d'aurícules y ventrícols en una tortuga posada a la estufa i intoxicada pel Cl<sub>2</sub>Sr. Observació LII. Electròmetre d'Ostwald; part clara, mercuri conecat amb la aurícula; part fosca, solució de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> conecatada amb el ventrícol.

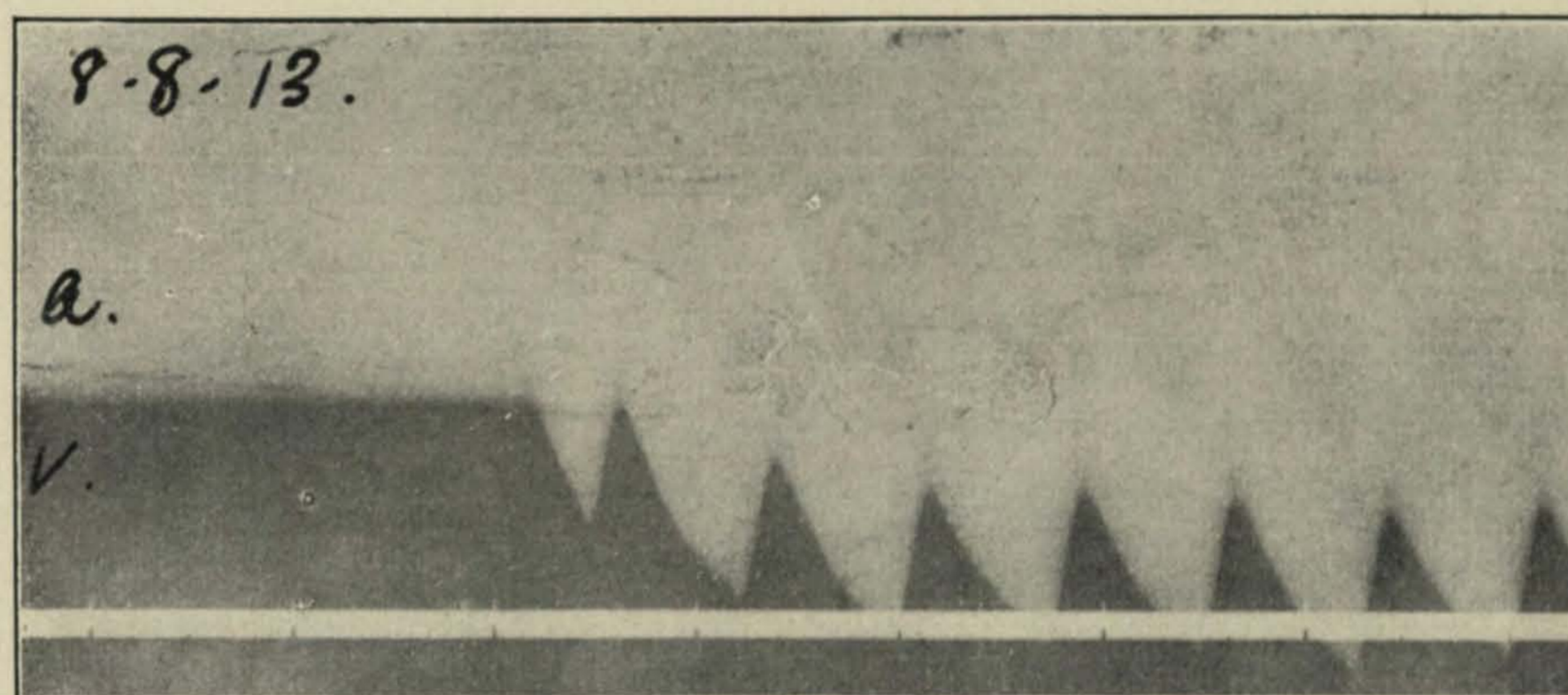
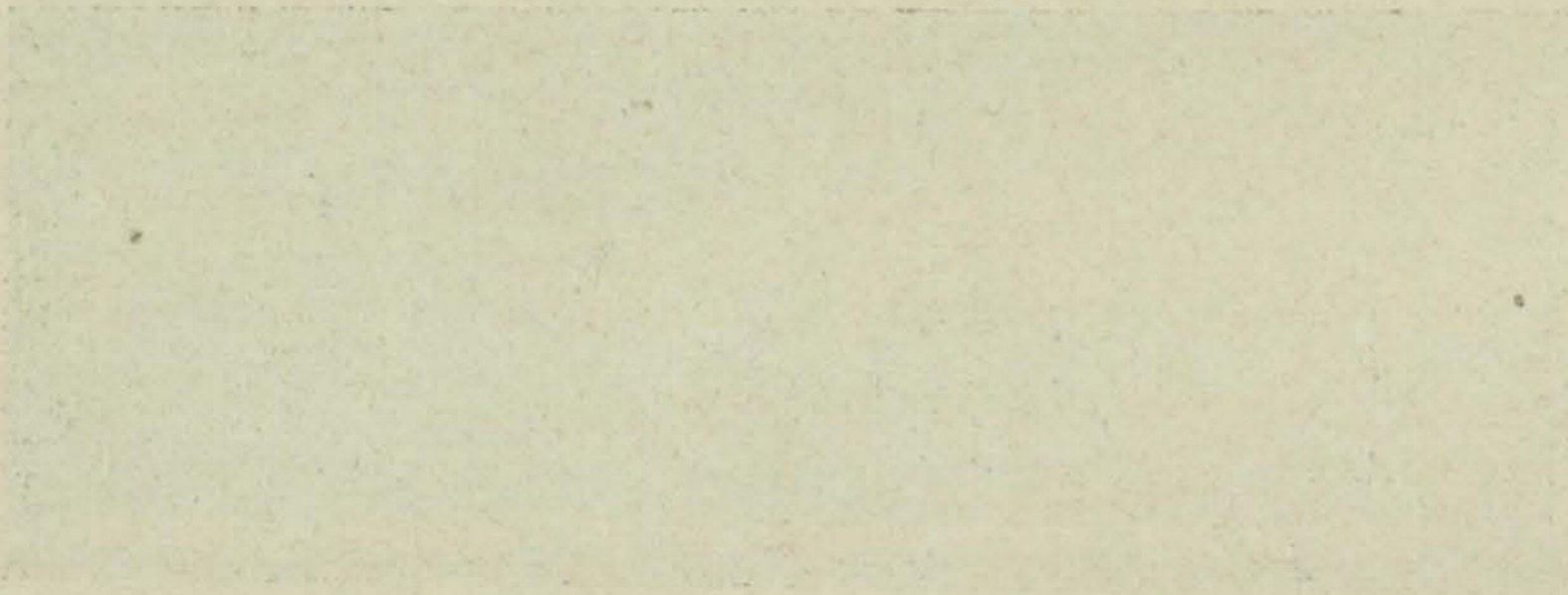
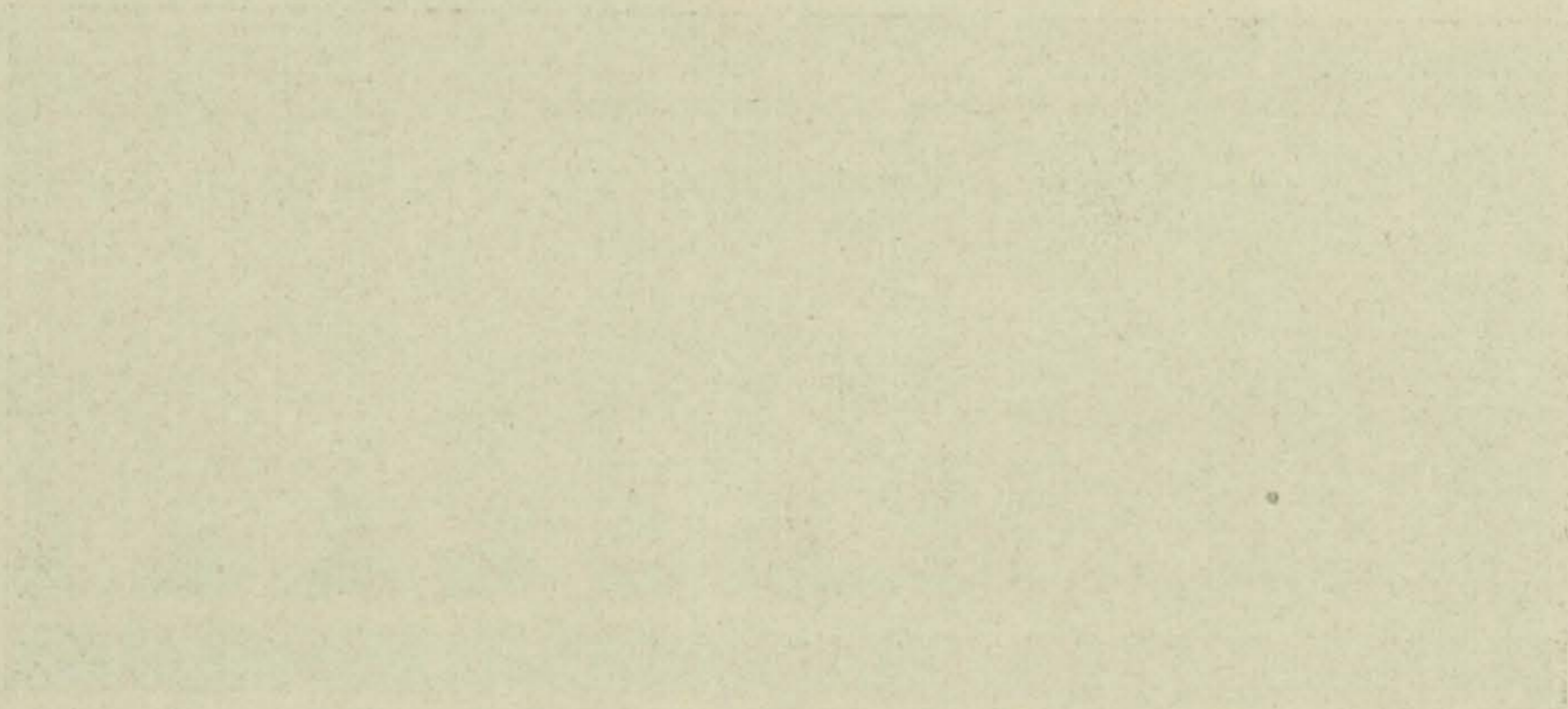


Fig. 13. Demostració de la negativitat del ventrícol. Observació LXIV. Cor de gós al descobert; connexions de la aurícula amb el mercuri (a) y del ventrícol amb la solució de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> (v). Al tancar-se'l circuit, disminueix la tensió superficial del cantó de la aurícula. Temps en segons.



Fig. 14. Electrocardiograma de gós, obtingut amb l'electròmetre d'Ostwald, part clara, mercuri conecat amb l'aurícula; part fosca, solució de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> amb el ventrícol. Temps en segons. Observació LXV. Línia horitzontal de dalt, temps que dura la excitació elèctrica del pneumogàstric. Positivació durant la excitació.



Faint, illegible text or markings at the bottom right of the page.

Aquestes diferències, amb tot, no'ns sembla que derivin d'una manera particular d'actuar de l'estronci, sinó de diferències d'intensitat d'acció per distinta receptivitat per als distins ions, de la matèria que constitueix la fibra cardíaca. És suficient que la tortuga se trobi en estat invernal, per a que no's diferenciï pels seus efectes del calci, i és prou, a l'inversa, escalfar aquesta mateixa tortuga en estat de turpitud per a observar les variacions pròpies de l'estronci.

Aquests efectes estàn indicats en l'esquema i en les gràfiques adjunts. A desaparèixer, se presenta una *ai* marcadíssima, s'aplana I i F s'embrica amb els vestigis de I. Aquesta figura, tan característica i tan diferent de l'electrocardiograma normal és molt freqüent quan es sotmès el cor de la tortuga a l'influència del estronci. Aquesta figura coincideix constantment amb el ritme nodal. Per la seva aparició, podem afirmar que han tingut lloc sístoles nodals. En poques paraules, és el registre elèctric de les gràfiques mecàniques abans reproduïdes.

Tant es aixís, que repetint els nostres experiments hem conseguit nodals amb altres tòxics, encara que mai amb la constància que amb l'estronci; en alguns casos la digitalina els provoca; aleshores la gràfica no és menys típica, com se pot veure en les tires adjuntes.

En la seva obra, on citen l'inversió del peristaltisme cardíac (fet el més important d'aquesta sèrie d'investigacions) Kraus i Nicolai publiquen gràfiques iguals o molt anàlogues a les nostres. La intoxicació per la toxina del vírgula de El Tor, la produïda per l'àcid glioxílic, i l'excitació local del ventrícol trobant-se el cor inhibit per l'estimulació del pneumogàstric ocasionen curves típiques d'inversió. També les obtingudes per Lewis i publicades per Mackenzie, de extrasístoles a l'home, son referibles a les nostres.

No estem encara en condicions d'analitzar exactament les condicions productives d'aitals curves, però posseïm ja una sèrie de donades que'ns permeten entreveure sa significació. Tals curves ho són sens dubte d'excitació ventricular, tot trobant-se dificultada la conducció d'aurícula a ventrícol: ho diu Kraus quan adverteix que per a obtenir-les en el cor del gos per estimulació del ventrícol, es precisa l'inhibició pneumogàstrica. Per altra part, l'adjunta gràfica demostra que la lligadura de Stamins a la granota, a l'altura del solc aurículo-ventricular, ocasiona curves constantment per dessota de la línia de les abscisses, homòlogues a les del ritme nodal. Una altra curva ens mostra l'alternància de sístoles amb expressió de malestar ventricular i de nodals. Finalment, tots reconeixen i accepten que l'extrasístole ventricular humana neix per una exagerada excitabilitat dels ventrícols.

Nosaltres opinem que sempre que existeixi una desproporció entre la tonalitat de l'irritabilitat ventricular i la conducció a l'altura del solc aurículo-ventricular, se produirà la curva típica observada en els casos descrits. Tots aquests casos, els nostres i

els dels altres autors, demostren que és igual, per a tals efectes, que augmenti l'excitabilitat ventricular, o que sigui dificultada la transmissió, com en la lligadura en el solc atrio-ventricular.

Amb tot això arribem a l'interpretació dels fenòmens observats. Suposem que la curva del estronci depèn d'un augment de la fase anabòlica en la nutrició ventricular: els ventrícols, efectivament, com a més actius fisiològicament, són electronegatius respecte a la base. Això ho hem comprovat repetidament i les gràfiques adjuntes en són prova: la diferencia de potencial és petita, i, per altra part, la difusió per la conductibilitat del teixit cardíac i organs veïns deu ésser important. Se comprova constantment que en previa posició de repòs l'electròmetre d'Ostwald, en possessió per lo tant de son equilibri, es suficient posant-lo en connexió amb els electrodes aplicats directament sobre'l cor perquè s'observi un desplaçament sempre en la mateixa direcció, en sentit de demostrar la negativitat del ventrícol. El nostre dispositiu experimental és força senzill: feta la connexió constant en els nostres estudis (mercuri a aurícula i àcid a ventrícol) aconseguim l'equilibri de l'electròmetre per medi de l'establiment d'un curt circuit cardíac. Rompent aquest curt circuit, el potencial de base i vèrtice del cor actúa totalment sobre l'electròmetre que busca aleshores la seva nova posició d'equilibri en la forma indicada.

En condicions en que'ls diàstoles siguin normals aquest és l'equilibri elèctric del cor; però aquest equilibri és modificat per la inhibició pneumogàstrica que desde Fano hem acceptat com a estimuladora de l'anabolisme ventricular. Variades raons abonen que nosaltres suposem que així degui ésser. Són les principals: l'enorme diàstole, la perdua del tò cardíac, la relaxació activa de la fibra i l'augment de la excitabilitat ventricular que acompanya sempre a la fase anabòlica del treball del cor.

Parla en pro de tot lo dit, el període refractari d'inexcitabilitat, la inexcitabilitat de la fibra muscular agotada, el fenòmen descrit per un de nosaltres (Pi Suñer) fa ja dèu anys, de la inexcitabilitat de la fibra muscular estriada en determinades condicions, com en tots els casos en què influeixen sobre'l cor les accions que avui estudiem com a favorables als seus canvis anabòlics.

Solament la forta estimulació del nervi vago podria semblar contradictoria a les nostres afirmacions, però, apart de que l'acció totalment frenadora del pneumogàstric no pot ésser sostinguda indefinidament, la estimulació feble, si bé aclareix el ritme augmenta la amplitud dels sistoles, i la estimulació forta (efímera, com ja havem dit) es d'acció força complexa perquè sia ara analisada en els seus detalls. Recordis, única-ment, el fet ja esmentat del experiment de Kraus i Nicolai, els quals obtenen nodals per estimulació del ventrícol esquer, a condició que hi hagi forta inhibició pneumogàstrica.

Acceptat ja que la curva del estronci és la expressió d'un anabolisme cardíac augmentat, s'ha d'acceptar també que aquest estronci i els demés verins del seu grup actúan com a anabolisadors, en el mateix sentit que'l pneumogàstric. Que així és, ho proven els efectes elèctrics demostrats per l'electròmetre del mercuri i'ls efectes mecànics. En general, els cations divalents del grupo del Ca, la digitalina, etc., tots aquests verins cardíacs classificats com del mateix grup, obren de la mateixa manera: a un grau òptim de dilució, ocasionen, com el mateix nervi vago, un cert estímulo (variable individualment) de l'activitat cardíaca; a majors dosis, són, sense cap excepció, fortament inhibidors.

Amb tot, nosaltres no restem pas contents amb aquests sols raonaments. Volem provarho *de visu*; i, per a això hem intentat estudiar la influencia del verí catabòlic tipic sobre la fibra cardíaca, és a dir, el serum cardiotòxic. Hem preparat conills amb injeccions intraperitoneals successives de macerat en solució fisiològica salina de cors de tortuga, i'l serum d'aquests conills, després de quinze dies de la última injecció, era usat en igual forma que les solucions d'estronci i de calci. Els efectes de dit serum són fatals per a l'activitat del cor, els seus efectes tòxics són superiors als dels cations abans estudiats, però la forma de l'electrocardiograma no és la del dels verins que nosaltres considerem d'acció anabòlica. Els nostres estudis per aquesta via són solament iniciats; però són ja moltes les observacions recullides; i, fins ara, ni una sola vegada hem pogut observar l'electrocardiograma del ritme nodal, ni tampoc, relacionada amb el mateix, la inversió del peristaltisme cardíac. Sembla, doncs, l'acció del serum cardiotòxic distinta de la dels cations divalents qui obren com el vago.

I, si els serums citolítics contenen substancies que digereixen específicament els corresponents antígens, que trossejen la molècula d'aquests antígens amb un procés equivalent al de la simplificació catabòlica, són segurament aquests serums el tipic dels venenos catabòlics, desintegratius. Confirmat que l'electrocardiograma obtingut per l'influencia d'aquest serum és constantment distint del de l'estronci i altres ions equivalents, aquest fet constituiria una donada per a dividir els verins cardíacs en *anabòlics* i *catabòlics* i una indicació de gran valor per a l'estudi de les funcions del cor en relació amb els fenòmens nutritius que s'hi desenrotllen.

AUGUST PI SUÑER, *Institut, Barcelona.*

JESÚS M. BELLIDO, *Facultat de Medecina, Barcelona.*