



LA DOCTRINA DE LES SECRECTIONS INTERNES

I. EVOLUCIÓ DEL CONCEPTE

pel Dr. AUGUST PI SUÑER, de Barcelona

No ha d'ésser l'objecte d'aquestes notes redir l'història del concepte de secreció interna. Aquesta història és ben coneguda, i d'altra part es troba, precisa i resumida, en un llibre a tots assequible, «Les secretions internes», de Gley. Sòls recordaré ara com la primera idea, exposada explícitament, de l'existència de mútues relacions químiques entre les diferents parts del organisme, fou d'origen teòric. Borden, en 1775, ja deia que cada òrgan devia donar el seu tò propi a la sang que d'ell surt, comunicant-li propietats especials, per una mena d'exhalació, substància d'ell mateix. També Legallois, vinticinq anys més tard, formulà, per raciocini, que les diferents sangs venoses no poden tenir la mateixa composició, ja que procedeixen d'òrgans distints, amb composició química i funcionalisme distints també. La sang venosa procedent d'un òrgan és la sang arterial que hi arriba, més la *secreció*—ja usa aquesta paraula—del òrgan corresponent: una secreció interna.

Han de passar, després, cinquanta anys abans que Berthold provi, en 1849, la influència del testícul sobre els caràcters sexuals secundaris. Eren coneguts els efectes de la extirpació: la trasplantació en galls impedeix l'aparició de tals efectes. I diu Berthold: «El *consensus* del que resulten els tals caràcters depèn d'una influència material dels testículs, això és, de l'ac-

ció d'aquests òrgans en la sang i d'aquesta sobre tot l'organisme.»

Però és Claudi Bernard el que, repetidament, acudeix a la noció de secreció interna, particularment amb motiu del seu descobriment de la funció glucogènica del fetge. Afirmar, en 1855, que hi poden haver secrecions, el producte de les quals no caigui al exterior ni a cap superfície interna, sinó que's difondeixi directament a la sang; concepte sobre el que insisteix en les lliçons de Patologia experimental: «les glàndules han d'ésser dividides en dos grups, aquelles que retiren de la sang els productes a segregar i aquelles altres, al contrari, que segreguen la sang mateixa—si és lícit servir-se d'aquesta expressió—que són destinades a enriquir el líquid circulatori amb els productes per elles elaborat.» «La sang es feta per als òrgans, però també—jo no sabria repetir-vos ho prou—*la sang es feta pels òrgans*» (1).

Quasi bé al mateix temps que Bernard definia la secreció interna, anaven descobrint-se—per distints investigadors exemples d'aquestes secrecions, mirades al començament com casos particulars, sense entreveure'n les llurs relacions. El pas de la materia cromòfila de les suprarrenals a la sang (Vulpian), la fisiologia d'aquestes suprarrenals (Brown Sequard), les correlacions funcionals entre la melsa i les glàndules pèpsiques (Schiff), els efectes de la tiroidectomia (Schiff), etc. I, contemporàniament també, Adisson (1855) provava, per l'observació clínica, els trastorns greuïssims resultants de les lesions de les càpsules suprarrenals.

Els fets en qu'es basà la endocrinologia procediren, doncs, al ensemps de la recerca experimental i de la clínica. No s'olvidi, en efecte, l'importància que, per a difondre i imposar el concepte de secreció interna, tingueren les observacions dels germans Reverdin i de Kocher respecte del mixedema post-operatori i de la caquexia tireopriva; observacions que Schiff recullí en un treball de conjunt, referint-lo als seus resultats experimentals de vinticinq anys endarrera. Després de tot això, la literatura endocrinològica és feu imponent, fins arribar al estat d'avui, de la que'ns dona idea el recull bibliogràfic del llibre de Biedl (2), on tants hi han anat a buscar la llur informació.

La mateixa riquesa de resultats, la prodigalitat del tema,

(1) Cl. Bernard.—*Leçons sur les propriétés physiologiques des liquides de l'organisme*. II. París, 1859.

(2) Biedl.—*Innere Sekretion*. Berlín, 1910.

fou causa, sens dubte, de que s'empetitís el concepte de secreció interna, donant-li el sentit anatòmic, qui derivava directament de les recerques: secreció es considerà equivalent a glàndula, la idea de funció es referí a la idea de organ. Aquesta tendència ideològica era la que privava en la fisiologia de la segona meitat del XIX. I és aquesta la idea de Claudi Bernard mateix, amb la que's separà dels primitius. Recordém encara que, tant Bordeu com Legallois, parlen de tots els òrgans, no de glàndules.

Brown Sequard (1), veritable creador del concepte, tal com avui s'admet, tornà a generalitzar la noció de secreció interna. Nosaltres en 1905 (2) copiarem els paragrafs més característics. «Acceptém que cada teixit i, més generalment que cada cèl·lula del organisme, segrega productes o ferments especials que van a la sang i per la mediació dels quals van a influir altres punts del organisme; per quin medi es solidaritzen, mitjansant procediments distints dels nerviosos.»

Segons aquesta opinió, ja no són les glàndules solsament que elaboren secrecions internes: són les cèl·lules totes, unes més que altres; i és sòls l'especificitat, la diferenciació funcional—que implica l'anatòmica—la producció de segregats d'acció ben marcada una qüestió més de quantitat, o de definició, de precisió, d'especialització, el que distingeix les glàndules internes. Aquest concepte ha trigat a ésser admés, i es comprén que així fós, i tal com hem dit, precisament per la mateixa profusió dels descobriments en endocrinologia; tant en el terror experimental com en els dominis de l'observació clínica.

Però aquest concepte és el just i és el fecond en resultats. I aquest és el concepte que venim defensant amb insistència, des de més de deu anys, a partir del treball recordat.

Nostres primers treballs sobre aquestes qüestions versaren sobre la suposada secreció interna renal. En aquella època era generalment acceptada l'existència d'una secreció interna renal. Especialment els treballs de Vitzou, qui pogué provar que la sang de la vena renal allarga la supervivença dels gossos doblement nefrectomitats, semblaven demostrar que, realment, de les cèl·lules renals s'en despreguessin substancies que, al ingressar en la sang, produirien determinats efectes generals: una veritable secreció interna. Nosaltres, per una llarga serie

(1) Brown Sequard i D'Arsonval.—C. R. de la Soc. de Biol., XLIII, 265, 1891.

(2) Pi Suñer. *L'antitoxia renal*.—Barcelona, 1905.

experimental en animals vius i en ronyóns sostinguts per circulacions artificials, provàrem que tals fets són deguts a una activitat antitòxica, resultat de la elaboració metabòlica de les cèl·lules nobles del teixit, sense cap diferenciació morfològica ni funcional; en una paraula, per mecanismes equivalents als de l'antitòxia hepàtica (1). I, llavors, puntualitzarem els conceptes, recorrent a Brown Sequard, i fent veure, encara una vegada, com la noció de secreció interna s'ha d'extendre a tots els teixits, ja que són tots en més o menys, segons les llurs peculiars maneres d'ésser i de viure, els que's influeixen mutualement en el metabolisme; metabolisme que's fa en comú, a despeses del mateix medi, al que tots, d'altra part, aboquen la llur excreta.

La secreció interna és, doncs, una propietat general dels teixits, marcada en uns cassos més que'n altres. En aquells on es veu aquesta propietat més manifesta és en les glàndules endocrines. Representen aquestes glàndules diferenciacions funcionals i, quasi bé sempre també, morfològiques, de les que resulten productes d'acció fisiològica fàcilment precisable: uns que actuen sobre determinades funcions, altres sobre els processos morfològens. Es va, en efecte, descobrint de dia en dia major nombre d'influències humorals, tant en el sosteniment i variacions de la tonalitat funcional de certs òrgans o de tot l'organisme, com en el desenrotlló general o localitzat.

Hem de figurar-nos el medi intern d'una complexitat enorme. Es format de l'ingrés directe de molècules petites, minerals i orgàniques, de la elaboració glandular dels epitelis absorvents, del fetge i dels ganglis linfàtics, de les substàncies que resulten d'una funció diferenciada de certs teixits i també de productes residuals de metabolisme de tots els òrgans, productes que van a buscar el lloc d'eliminació o de ficsació, o bé que's troven en vies de transformació química, per a ser—per qualsevol de aquests procediments—separats del medi intern; però que'n aquest medi existeixen sempre en una certa quantitat, la quantitat que resulta de la producció i separació.

Totes aquestes substàncies en munió, que Richet ha anomenat tan bé *innumerables*, de les que algunes van pe'ls humors en quantites imponderables, constitueixen la fesomia química de la personalitat biològica. La composició de les cèl·lules—dife-

(1) Pí Suñer.—Journal de Phys. et de Path. générale. VI, 935, 1905.

rent per a cada teixit—és tan més propera com més atantsat al parentiu natural. Canvia poc de individu a individu—encara que segurament mai serà idèntica—i és particularment semblant entre els productes dels mateixos pares, per anar divergint de raça a raça, de especie a especie, progressivament, a mida que van creixent les dissemblances, l'allunyament biològic.

Es l'idea qu'ens formem avui de la composició química dels sers vius, diferenta de les nocións clàssiques. La vida, tan complexa i rica en les seves manifestacions, si ha produït gran nombre d'estructures, haurà produït major nombre encara de combinacions atòmiques. Dins de la grandaria de les molècules de principis immediats, caben ja multiplicitat de combinacions i d'isomeries; però si pensém que les molècules viventes, les que Spencer anomenà individualitats fisiològiques, Nægeli micles, Verworn biogens i que tants altres noms han rebut, pangenes, plasomes, biofors, etz., tenen encara una complexitat immensament més gran que la dels principis immediats, entreveurém el nombre incalculable de combinacions que poden resultar en la constitució de la materia viventa.

Hi ha en els plasmes materies inorgàniques diferents, unes vegades lliures, en solució senzillament, altres en estat d'absorció per materies orgàniques; però, a més d'aquests cossos de constitució tan simple, predominen i són el fonament de l'activitat biològica, aquelles altres substàncies característiques dels sers organitzats, les substàncies orgàniques, combinades en un ordre superior, dins la gerarquia representada pel tamany molecular i per la labilitat química i energia interna.

A demostrar aquestes substàncies no hi ha arribat l'anàlisi químic, que no pot revelar tan fins detalls de constitució. Sabém, per l'anàlisi elemental, els cossos simples que constitueixen la materia viventa, i per l'anàlisi immediat la composició i constitució de bona part dels principis immediats, però no coneixém encara—i segurament és trigarà molt a conèixer—la constitució de les múltiples i diferents molècules vives. Són els fets d'immunitat, amb la producció d'anticossos i dels fenòmens d'anafilaxia, i els resultats dels empelts i trasplantacions i de la introducció parentèrica de sang i altres humors d'uns animals a altres, els que comencen a instruir-nos sobre les particularitats químiques dels plasmes vivents, i de com hi ha una individualitat plasmàtica, química, per dessota i com motiu de la indi-

vidualitat morfològica. Els estudis conexas als grups de fets indicats trovaràn, sens dubte, un ample pervindre.

Dones si, fonamentalment, la individualitat és basa en les peculiaretats químiques de cada organisme, i si és la composició que decideix de la forma en tot el món de lo natural, ¿qui duptarà de que l'estat plasmàtic no sòls influeixi demunt les funcions, sinó també demunt la producció de formes, de que sigui la composició dels plasmes—del medi consegüentment—de primordial eficàcia en la edificació estructural, morfològica, dels organismes?

Si, ara, les secrecions internes—tan les especialitzades com les difoses i en particular ignorades—contribueixen de tal manera a la constitució del medi, és natural que intervinguin al ensemps en la producció de les formes orgàniques, tema sobre el que ha insistit recèntment Marañón (1). D'altra part, bé sabem si és difícil en fisiologia separar els termes, forma i funció. Heus aquí perque s'atén avui amb tan d'interés a la influència morfògena de les secrecions internes.

Recordém en efecte, que, precisament, els primers fets coneguts d'endocrinologia foren de naturalesa morfògena. Ja hem vist que Berthold provà la intervenció de la secreció interna testicular en l'aparició dels caràcters sexuals secundaris. Sòls força més tard, al demostrar-se la funció de les suprarrenals i la del tiroides, se descobrien influències netament funcionals que, malgrat això, ni en un ni en altre cas, van separades de diferents accions plàstiques.

Avui, com és veu, deu ampliar-se el concepte de secrecions internes; tan en el que's refereix a la seva naturalesa com a les llurs intervencions en el fisiologisme.

Ja hem vist repetidament que la secreció interna per un teixit glandular es tan sòls un cas particular, el resultat d'una diferenciació. La noció dels *chemical messengers* de Bayliss i Starling (2), els que, després, recullint una paraula proposada per Harvy—paraula que ha fet fortuna—anomenaren *hormones*, ha d'extendre's a substàncies que no són produïdes per glàndules endocrines, les secretines per exemple. A més d'això, no

(1) G. Marañón. «Algunos puntos poco conocidos de Endocrinología». Soc. de Biol. de Barcelona. Abril, 1917.

(2) Bayliss i Starling.—Ergebnisse der Physiologie.—IV, 664, 1906.

tots els missatgers químics poden ser tancats dins dels caràcters particulars que Bayliss i Starling diuen ser propis de les hormones; hi ha moltes substàncies, dins de la complexitat dels plasmes, que realitzen actes de coordinació fisiològica a distància, de propietats ben distintes a les de les hormones tipus; n'hi ha encara que són veritables ferments, hi ha els productes del metabolisme de diferents òrgans, per als que Gley ha proposat la denominació de *parahormones*, hi ha matèries orgàniques de tota mena, hidrats de carbó, lípides i proteïnes, substàncies nutritives o resultat d'elaboracions pels teixits, hi ha també ions i molècules inorgàniques de diversa qualitat, la influència de les quals va essent, avui per avui, més tinguda en consideració; i finalment, hi ha especials productes continguts en els aliments que no obren per les llurs propietats nutritives, sinó que actuen en petítssimes quantitats sobre sectors més o menys amples del funcionalisme i l'influència dels quals pot ser referida a la de veritables hormones; les *vitamines* i altres elements imponderables, no ben determinats encara, que donen peculiaríssimes propietats fisiològiques a certs aliments, i en particular a les llet crues, que fan especialment útils les de la mateixa espècie i, millor que cap altra, la llet de la mare. Els treballs de Hopkins i Neville (1) han demostrat la influència de materials continguts en la llet natural sobre el creixement. I aquesta es una acció morfògena com un'altra qualsevol. És diferent de la qualitat nutritiva, que repara pèrdues materials i aporta les calories necessàries: es tracta d'una influència harmònica en una paraula, procedent, no ja de glàndules de secreció interna, ja que ni tan sols del mateix organisme, sinó d'un organisme estrany.

Bé és veu, amb tot això, si és complexa la influència química dels plasmes, com és complexa la composició del medi intern. Aquest medi constitueix la més important via de relació humoral, per la qu'és coordina el fisiologisme i s'unifiquen les activitats. Així en l'organisme res hi ha químic en una part que pugui ésser indiferent a altres parts. La convivència en un medi comú solidaritza les funcions, i en aquesta inter-relació, si hi intervenen les secrecions internes propiament dites, hi intervenen també els innumerables cossos de tota mena, procedents de tots els teixits.

S'estableix una estricta correlació entre el metabolisme dels

(1) Hopkins i Neville.—Bioch. Journal. VII-97-1913.

organs, fins els més diferents i, aixís, la part influeix sobre el tot, com, reciprocament, el tot influeix demunt la part. I la secreció interna es un progrés en aquesta correlació, una especialització funcional que ha arribat a crear formes cel·lulars especials, reunides en uns certs organs, més o menys limitades.

La diferenciació progressiva de que resulten les glàndules endocrines ens la mostra llur origen embrionari. Aquest origen és múltiple, però, en acabar el desenrotllo, coincideixen estructuralment tals formacions, en que formen agrupacions cel·lulars diferentment localitzades, contant, en general, amb una intensa irrigació linfàtica o sanguinària, i desproveïdes de vies d'excreció. Les formes cel·lulars, n'obstant, no són, en moltes d'aquestes glàndules, d'un sòl ordre, i sovint es reuneixen en un organ formacions diverses, fins d'origen distint i encarregades de funcions diferents.

Així veiem que hi ha formacions endocrines qu'es deriven dels epitelis buccals, com són el tiroides i la pituitària (lòbul anterior de la hipòfisi), altres del epitelí del budell, com el pàncrees, altres dels arcs branquials, com els paratiroides i el timus, altres del mesoteli-genital, com testícules, ovaris i escorça suprarenal, i altres del teixit nerviós primitiu, com els teixits cromafins (mèdula suprarenal, glàndules carotídia i coxígia, ganglis para-simpàtics) i lòbul posterior de la hipòfisi.

Hem de considerar avui les secrecions, fins en el sentit ample de Brown-Sequard com una de les maneres de realitzar-se la unitat funcional, per coordinació química. Amb major motiu fora aplicable aquesta restricció a les secrecions internes considerades segons el sentit anatòmic qu'en general priva, reduïdes a la consideració de productes especials de unes quantes glàndules.

Les coordinacions funcionals es realitzen per dos mecanismes: l'humoral i el nerviós. En treballs, ja d'algun temps, hem insistit sobre el tema i hem fet veure que no son aquests dos mecanismes cosa mutuament estrangera, sinó d'un comú origen fisiològic i que, tot i avençant la diferenciació, segueixen junts en molts cassos. Es freqüent observar que la influència nerviosa corre paral·lela amb una influència humoral. Hem citat altres vegades l'exemple de la secreció pancreàtica per reflexes nerviosos i per les secretines, els fets clàssicament coneguts del govern doble dels moviments respiratoris, etc. Però es que hi ha més

encara, es qué moltes vegades obren inseparablement el factor nerviós i el factor humoral, generalment endocrí. Es tracta de les correlacions neuro-humorals, de dia en dia millor conegudes.

Això es veu clar en les substàncies que's fiesen en les terminacions simpàtiques. Recordém, sòls, com exemple, la influència simpàtictònica de l'adrenalina i la capacitat d'excitar el simpàtic cervical del segregat del tiroides

Han canviat molt les idees referents a la funció nerviosa. D'aquell paper passiu que s'atribuí a la neurona, considerant-la com senzilla conductora d'excitacions quelcom amorfe i indifereent com un conductor elèctric a la consideració actual d'una cèl·lula viva més facilment excitable que les demás i dotada de facilitat especial per a la transmissió de la excitació, hi ha una llarga distancia. I si la neurona es una cèl·lula com una altra, i si la excitació i la trasmisió de la excitació constitueixen la especial diferènciació funcional d'aquesta cèl·lula, i el flux nerviós no es una corrent que passa de neurona a neurona, trovant més o menys resistència com en el cas de la corrent elèctrica, sinó que la trasmisió d'una excitació a lo llarg d'una cadena neuronal representa una sèrie de cassos particulars d'excitació nova de cada una de les neurones, per l'estat d'excitació de les neurones anterior, i estat que obra en el punt de contacte o sinapsis és comprén bé que totes les neurones no es comportin igualment en les llurs funcions. Que són diferents ho prova la llur forma distinta i la disposició estructural de les tan nombroses agrupacions nervioses. Segurament que la composició química de cada grup de neurones no ha d'esser la mateixa, i, en relació amb això, hi ha el fet de que mostrin apetencies químiques diferents. Veiém, per exemple, una afinitat electiva de diferents grupus neuronals per a certes substàncies, l'estrignina, el fenol, el cloroform, la cocaïna; que unes d'aqueixes neurones és tinten millor que altres per determinats colorants, etc.

Aixís també certs productes del metabolisme, i particularment resultants del treball de les glàndules endocrines, es influenxien de preferència sobre determinades neurones i encara sobre diferents punts de la mateixa neurona. D'altra part, es va posant avui major atenció a l'activitat primària dels centres, que no fapas molt es consideraven com senzills centres de reflexes; reflexes més o menys complicats, però reflexes sempre d'actes nerviosos començats en les terminacions perifèriques. (Graham Brawn).

S'entreveu per aquest camí un camp immens de recerques i de progrés. Coneixém encara pocs exemples de relacions neurohormòniques, ben determinades, però no hi ha dubte que, a mida que, baix l'imperi d'aquestes idees, s'investiguin les funcions nervioses centrals i autònomes, es descobriràn fets interesantíssims. No s'olvidi que, com hem mentat, les correlacions nervioses i humorals actuen i es produeixen paralelament; si, doncs, l'element nerviós és tan sensible als canbis químics del medi — i aixís ha d'ésser, donada la seva extrema sensibilitat als excitants, als canbis d'estat — ¿quin dubte de qu'han de produir-se munió d'influències del desequilibri plasmàtic — tan ric, tan complexe — demunt de les tan exteses, tan importants, tan eficaces funcions nervioses?

Les influències humorals, i particularment endocrines, sobre'l sistema nerviós avui ja sabudes, són mólt importants, i tan conegudes que no hem de repetir-les ara. Aquestes influències es deixen sentir tant en les terminacions com en els centres, i intervenen en les llurs funcions, en la llur nutrició, desenrotllo i morfogenia.

Recíprocament, és sabuda també la intervenció del sistema nerviós en l'activitat endocrina, en la descàrrega de determinades glàndules, igual de secreció interna que externa, lo mateix que la influència en la nutrició per l'activitat tròfica dels nervis, ja siga aqueixa deguda a una capacitat especial de certs nervis, ja senzillament, com és més provable, un resultat de la influència funcional. Lo cert és, en resúm, que, si lo humoral actúa sobre l'activitat nerviosa; a la vegada hem de considerar el valor de la influència nerviosa en lo nutritiu. I aquest doble joc apareix clar en el càs de les secrecions internes especialitzades: n'hi ha que reconegudament influeixen en la funció dels centres nerviosos, particularment d'algunes de les agrupacions neuronals — citém ara el tiroides, i d'altra part, diferències del tò nerviós, també de certes agrupacions de neurones més fàcilment qu'altres, mostren una acció marcada sobre l'activitat endocrina: recordarém l'estimulació dels teixits cromafins per l'excitació del simpàtic abdominal.

Heus aquí com, en el seu origen o en la seva més pregonera manifestació, s'unifiquen els fenòmens vitals. El sistema nerviós és una diferenciació imposada per les necessitats creixents d'organismes cada vegada més complexes, i el sistema nerviós és un aparell que, al funcionar, no sòls posa en relació el sér vivent

amb el món exterior, si nó entre les diferentes parts d'aquest sér vivent. Es un factor de regulació interna que ve a sumar-se al factor fonamental: la regulació metabòlica per les propietats assimilatives específiques de la materia viva. I a la diferenciació nerviosa s'hi sumen els efectes de la diferenciació metabòlica que són les glàndules endocrines. Es per això que veiem sempre paral·lels en la llur actuació els dos grans factors d'unificació funcional: l'humoral i el nerviós.

Influència doble que's troba repetida en totes les manifestacions biològiques, resultat totes del metabolisme; igualment les manifestacions funcionals, que la creació d'estructures, de formes. Per això, encara que la considerem arbitrària — ja que una cosa implica l'altra, perquè la funció ve determinada per la forma i, viceversa, és de la funció mateixa que la forma ve a resultar, i l'obtenció d'una forma és ja un acte funcional — estudiem en aquesta ponència els fets coneguts d'influències endocrines sobre determinades funcions, i, a seguit, el tema, que avui atreu particularment l'atenció de fisiòlegs i de clínics, de la intervenció de les secrecions internes en el desenvolupament, en el creixement, en els fenòmens anatòmics de la reproducció i en la involució dels òrgans; en una paraula, en tot el que's refereix a la evolució dels plasmes, de les estructures, en el curs de la vida, per la mena de direcció plàstica que Gley ha anomenat *harmossónica*.

Tot això representa sols una petita part dels mecanismes pels que s'obté l'unitat funcional; la part potser més coneguda, per ésser la més senzilla. Però creiem que'l seu estudi pugui tenir algun interès, considerant-lo des d'aquest punt de vista, no sols per les possibles aplicacions pràctiques sinó, i principalment, com exposició d'un exemple entre'ls mecanismes generals de la vida. Mecanismes per els que s'estableixen les relacions entre'ls òrgans i es fa possible l'admirable solidarització de funcions que unifica la plural activitat d'estructures tan diverses, i de funcions tan dissemblants i complicades.