



III. L'ACTUACIÓ MORFÒGENA

pel Dr. P. NUBIOLA, de Barcelona

A part de la influència general que tenen les glàndules endocrines respecte de la bona evolució de l'organisme en les diferents edats, a algunes d'aquelles correspon un paper important en la constitució del teixits i en la regularització del desenvolupament, però no com un element de activació solament, sinó de regulació perfecta.

Els fets, per tothom coneguts, que s'observen després de la castració, la relació ben comprovada entre les perturbacions de la hipofisi i l'aparició de les notables modificacions del organisme que coneixem amb la denominació d'acromegalia, la important funció que s'ha assignat al eix groc en les modificacions del embrió, ja diuen ben clarament que existeix una atracció determinadament morfògena que correspon a dites glàndules de secreció interna, i no pas solament en la vida fetal, en la infantesa i en la joventut, sinó encara després de la pubertat i en tots els temps de la vida.

Aquesta noció de la actuació morfògena, especialment reguladora, és indispensable posar-la ben de manifest dins de l'ample camp de la endocrinologia, aïllant les glàndules que posseeixen la dita acció de les altres, i diferenciant els productes de secreció de unes i d'altres.

El concepte sostingut per Gley en aquest particular es el nostre, al costat de les *substàncies* que serveixen de *materials nutritius* i de les *hormones* propiament tals, substàncies que produeixen excitacions i donen lloc a funcionaments, i dels productes residuals denominats *parahormones*, existeixen substan-

cies morfogènètiques, *harmossones* «que serveixen per a l'edificació del teixit en el curs del desenrotlle ontogènic» substàncies modificadores de processos químics «en els que fan un paper semblant al de les diastasses» que *dirigeixen*, que *regularitzen*, com vé a significar etimològicament el nom que els hi posà en Gley.

Les característiques de dites substàncies que estableix dit autor són les següents:

Especificitat d'acció, especificitat d'origen i funcional, això és anatòmica i fisiològica, però no zoològica. Els productes segregats i dotats d'una acció electiva corresponen a un òrgan determinat, solzament a aquest òrgan; sia quina sia la espècie animal de que procedeixin donen lloc a la llur acció en animals d'altres espècies.

Els productes se fixen segons la rapidesa mateixa de la circulació, sobre dels elements amb quins constitueixen ells estàn en correspondència d'estructura química. Així l'acció local d'aquestes substàncies se comprend millor que l'acció general.

Les harmossones com les hormones actuen a dosis molt petites, no aporten energia als elements que influeixen, donen llibertat a energia preexistent, ordenen i estableixen el treball fisiològic.

No'ns interessa establir aquí, ni fóra tampoc possible, quans òrgans endocrins produeixen substàncies morfogènètiques, ni quines varietats de harmossones poden existir; estàn poc avançats els coneixements nostres, però en canvi es ben fàcil assenyalar l'actuació morfògena de la glàndula hipofisària i de les glàndules genitals, a les que hi afegim nosaltres l'òrgan placentari i a les que potser deuríem ajuntar-hi en època fetal el timus. No parlém de la epífisi, poc coneguda encara, però deurem en canvi analitzar l'actuació morfògena del tiroide, encara que l'acció d'aquest no és, com veurém, potser directa.

HIPOFISI

El còs pituitari o hipòfisi, òrgan de gran complicació, íntimament relacionat amb el sistema nerviós, en forma de pera penjada en la superfície inferior del cervell per un petit pedúncul, de poc més de mig gram de pes en l'adult, està hostatjada en la sella turca, fent que les dimensions i forma d'aquesta, sien les corresponents a les seves.

Dins de la cavitat de la sella turca, sota de la duramare que forma la tenda de la hipòfisi, tenda perforada per a deixar passar el pedúncul que s'enganxa en el tuber cinereum, aquesta petita entranya consta de: un *lòbul anterior*, o *prehipòfosi* de color gris rosadenc i de més consistència, una *part intermitja* aón s'hi troben vesícules que semblen plenes de substància colòide i la anomenada fisura hipofisària, i un *lòbul posterior* o *neurohipòfosi* de menys consistència que l'anterior i de color més clarós, a més del *pedúncul* que uneix els dos lòbuls al cervell. Hi han encara hipofisis accesories, *parahipòfosi*.

El lòbul anterior, segons en Falta, és pot considerar com una glàndula endocrina completa; en ell trobem cèl·lules ben diferents, acidòfiles, basòfiles i cromòfobes; aquestes darreres anomenades també principals, són les que per l'augment que presenten en la gestació s'anomenen aleshores cèl·lules de l'embarç.

En el lòbul posterior hi ha molta barreja d'elements, uns conjuntius, molts altres de neuroglia, cèl·lules d'aspecte epitelial; S. R. Cajal hi ha reconegut fibres nervioses formant plexes i amb terminacions lliures

Aquest breuíssim record de l'anatomia de l'hipòfisi, ja permet sospitar l'extraordinària complicació fisiològica i patològica de l'entranya pituitària, com diu molt bé en Pende, estém encara molt lluny d'una teoria hipofisària completa.

Prescindint de l'actuació funcional de la mateixa, devém reconèixer-li una accentuada influència morfogenètica. Aquesta correspon evidentment al lòbul anterior i recau en el desenrotllle de la quasi totalitat de l'esquelet, de la pell i de les dents i dels òrgans genitals.

L'extirpació del lòbul anterior, abans de que s'hagi desenrotllat el còs de l'animal, dóna lloc a un aturament de creixença, se retarda la ossificació, les diafisis són primes i amb poca cals, les epifisis són groixudes, hi han deformacions i anomalies dels ossos de les extremitats. Els genitals interns queden quasi anulats, els externs tenen aspecte infantil.

Hi han alteracions cutànies i de les dependències de la pell. Si la hipofisectomia se practica en animals adults s'observa hipotrofia i hipofunció genital.

Per altra part, per medi dels empelts de hipòfisi i del auto-empelt s'han evitat els trastorns consegüents a l'extirpació parcial de l'organ,

Existeixen quadres clínics que's consideren deguts a insuficiència, senyalém entre ells el de adiposi hipofisaria, conegut per síndrome de Fröhlich i'l nanisme genuí d'Aschner.

El primer està caracteritzat per l'adiposi, genitodistrofia (hipogenesia genital, falta de caràcters sexuals secundaris, frigidesa, esterilitat, atrofia mamària, criptorquidia) i per símptomes de localitzacions hipofisàries (tumors o altres lesions); hi ha a més hipoevolució de l'esquelet si ocorreix en la primera edat.

En el nanisme hipofisari se produeix una detenció de la creixença, la criatura ja no creix més o bé ho fa en endavant molt poc, hi ha hipoevolució genital i deficiència dels caràcters sexuals secundaris.

Apart d'aquestes podria ser l'acondroplasia també de naturalesa hipofisària. Se tracta d'una malaltia del creixement del esquelet en la vida intrauterina que dona lloc a braços i cames curts en contrast amb un crani amb volta desenrotllada normalment; sembla un còs sense extremitats. Jo he tingut ocasió d'estudiar dos cassos que ja he publicat fa temps; en un d'ells, que estudiarem amb molt detall, trobarem importants perturbacions de l'hipòfisi.

Se consideren, en canvi, com deguts a hiperpituitarisme l'acromegalia i'l gegantisme.

En l'acromegalia trobém, apart d'altres fets força interessants, com per exemple, la megaloesplàgnia, alteracions de l'esquelet notabilíssimes, per exageració de osteogènesi periòstica, s'engroixeixen irregularment els ossos del crani i de la cara, les protuberàncies i apòfisis s'accentúen, s'aixampla i creix el nas, hi ha hiperòstosi dels pòmuls i del maxilar inferior, s'engroixeixen i reparen, les costelles, s'aixamplen les diafisis de les extremitats, sobre tot en la mà i'l peu.

Sembla que hi hagi elefantíasi cutània, sobre tot en la cara, en les mans, els genitals i el peus, pot existir hipertricosi extraordinària.

Ben notables són així mateix la macroglòsia i l'hipertrofia de les orelles.

Doncs bé, totes aquestes modificacions tan aparents que arriben a fer desconegudes a les persones en que ocorreixen, poden establir-se en totes les edats i quasi sempre després del vint anys, quan ja sembla no ha de ser possible en especial l'activació de l'ossificació.

La naturalesa hipofisària de la malaltia està fonamentada

per les modificacions de l'organ que han demostrat les autopsies (vegi's els cassos publicats per Marañón), per la modificació notable de la sella turca que, en els acromegàlics s'observa en vida mitjantsant la radiografia, en les millories obtingudes per alguns cirurgians amb la ressecció parcial de l'hipòfosi (en Espanya per nostre company Puig Sureda), i en l'oposició, d'això que ocorreix en l'acromegalia, respecte dels cassos en que hi ha deficiència hipofissaria.

El gegantisme hipofisari és la creixença exagerada dels ossos, com també de les entranyes, és el cas oposat, com diu en Pende, al del nanisme. Brissaud i Meige creuen que'l gegantisme seria l'hiperpituitarisme que's presentés en la juvenut o infantesa i l'acromegalia quant té lloc després, o sia quant els ossos no poden creixer en llargada i sòls poden fer-ho periòdicament. Per radiografia se troba en els gegants la sella turca més ampla, i algunes autopsies semblen demostrar l'hiperfunció de l'organ hipofisari.

Podem, per tant, acceptar sens temor l'actuació morfògena de les glàndules hipofisaries preferentment respecte de l'esquelet, de la pell i dels genitals.

Mes, quina part de l'hipòfisi? Ja hem assenyalat abans el lòbul anterior, mes no volém establir aquí una independència absoluta del mateix. I encara d'aquest lòbul anterior, quins són els elements cel·lulars que produeixen substàncies morfogenètiques?

No podém pas per ara afegir res més a lo que ja tenim consignat; sòls una convicció mantinguda per les diferències histològiques que hem indicat, per la morfologia tan complexa de la glàndula i per les nombrosíssimes observacions i experimentacions que hi fan referència, de l'hipòfisi en surten productes biològics de molt diversa categoria i acció. L'extret del lòbul posterior, conegut per pituitrina, fa temps s'usa en Medicina, però ja's van regoneixent en l'extret de dit lòbul diverses substàncies, l'acció de les quals no és pas la mateixa, això contribuirà a explicar les diferents accions clíniques del producte en Toxicologia.

LÈS GLÁNDULES GENITALS

Les glàndules genitals són el testícul i l'ovari que, a més de produir espermatozoids i óvuls, tenen secreció interna; el fet es innegable.

L'ausència, la supressió i l'enmalaltiment de dits òrgans, tant en l'home com en la dona, donen lloc a modificacions ben interessants, prou abundants són els cassos en la literatura mèdica per a que poguem sintetitzar-los i també ordenar-los.

Tant l'ovari com el testícul són formacions homòlogues, procedeixen ambdós de l'eminència urogenital. Passen per un estat d'indiferència que per alguns autors ha estat considerat com de hermafrodisme primitiu; no compartim ni una ni altra opinió; els últims estudis semblen comprovar que'l sexe s'estableix ja en la concepció.

El fet més interessant és que'n un i en l'altre trobem dús diferents menes d'elements: les *cèl·lules testiculars*, elements productors dels espermatozoids, i els *òvuls primordials*, procedents uns i altres de l'epiteli germinatiu que trobem damunt del estroma mesodèrmic del còs de Wolff; i per altra banda, en el testícul unes *cèl·lules agropades* en paquets que's troben entre els tubets seminífers, i per tot arreu del testícul, que's denominen *cèl·lules intersticials*, i en l'ovari unes *cèl·lules anomenades també intersticials*, que aiximateix se troben reunides en gromolls en l'espessor de l'ovari; en aquest òrgan se constitueix a més, després de la maduració i dehiscència del folícul de Graaf, una nova formació coneguda per còs groc, a la que podríem encare afegir els anomenats folículs atrèsics o cossos grocs falsos, com diuen alguns autors.

Els elements embriològica i histològicament predominants són la *cèl·lula seminal* i l'òvul; la primera dona lloc, com és sabut, als espermatozoids amb capacitat de fertilitzar; el segon arriba a ésser capàs de ser fecondat. Les *cèl·lules intersticials* en un i altre sexe s'allotjen als entorns dels respectius elements epitelials—tubè seminífer i óvuls—. Del còs groc ja en parlaré en detall més endavant.

Veiam ara els caràcters de l'actuació morfològica genital, per a esbrinar després, quins sian dels elements que hem anomenat, als que pertocui.

La castració abans de la pubertat determina alteracions en el creixement per part de l'esquelet, se manifesta una desproporció dels extrems inferiors, especialment de les cames, que's fan molt més llargues que les demés parts del còs; els braços creixen també un xic més del que pertoca; el crani queda petit i axafat per sota l'occipital, sota uns arcs superciliars accentuats,

la cara es esquifida, les orelles s'allargan. La pelvis conserva els caràcters infantils, la caixa toràxica és també reduïda.

Aixó no sòls s'observa en els dos sexes; sí que també te lloc en tota mena d'animals als que's hagi practicat la castració.

Es per efecte d'una persistència dels cartílegs epifissaris mes enllà de l'època de desaparició i, a més de subsistir, estàn en aptitud de seguir funcionant.

Tant en l'home com en els animals s'ha observat que, després de la castració s'hipertrofia l'hipòfisi, i d'aquí sorgeix el dubte de si l'ausència de la glàndula genital es la que directament produeix la persistència del cartíleg epifissari actiu de les extremitats, o bé si això és degut a l'hipertrofia compensadora que s'estableix en la hipofisi. Com diu en Marañón, la glàndula genital pot ésser un fré de l'actuació hipofisària ja que quan amb glàndules genitals normals hi ha excés de substàncies hipofisàries (gegants) s'observen fets molt semblants.

Apart del esquelet, per la castració en l'home s'atrofen en general els òrgans genitals i l'instint sexual se debilita molt o queda abolit; en la dòna, úter, vagina, vulva i pits s'atrofen, no hi ha menstruació, ni generalment instint sexual. Per la experimentació s'obtenen resultats anàlegs.

Els caràcters sexuals secundaris no s'estableixen.

Hi ha que advertir que la castració a més de la hipertrofia de l'hipòfisi, va acompanyada de persistència i hiperplasia del timus i d'atrofia del tiroides.

La castració practicada després de la pubertat dóna lloc a un trastorn sobtat en la dòna; per exemple, observém fogarades, suors, neuralgies, palpitations, angoixes, congestions de diverses òrgans, etc., i a més, encare que'n grau menys manifest, efectes iguals als que ja havém exposat respecte de l'esquelet i els òrgans genitals.

Pot ocórrer també una petita reviviscència del timus; no s'infla gaire la hipòfisi, el tiroides primer s'hipertrofia i més tard va en regressió.

Aquests fets són una prova més de la íntima relació que entre sí mantenen les glàndules endocrines.

Sí per la castració's modifica l'organisme la millor contraprova de que els efectes són deguts a la glàndula genital, és la desaparició d'aquells per mitjà d'empelts dels òrgans o de l'administració dels extrems orgànics corresponents.

Els treballs dedicats a aquest punt són numerossíssims i els

resultats absolutament convincents. Un capó ha tornat a semblar gall per medi del empelt testicular, les rates i les granotes mascles castrades han tornat a demostrar els caràcters masculins, s'han vist desenrotllar-se altra vegada els genitals, i reapareixer en ells l'instint sexual.

Dónes castrades han tornat a menstruar després de l'empelt ovàric i fins se citen 2 cassos (de Morris i Croom), per els que s'han de fer moltes reserves, en que després de l'empelt ovàric tingueren lloc embraç i part normals, Voronoff afirma taxativament haver conseguit el mateix resultat en ovelles castrades a les que havia mes tard injectat ovaris d'altres ovelles.

La opoteràpia tant per substància ovàrica com testicular posseeix acció ben evident.

La qüestió per tant pot considerar-se com absolutament resolta, la glàndula genital té en un i altre sexe una important actuació morfològica.

Dir glàndula genital es referir-se en bloc, en conjunt a la totalitat de l'òrgan, sense tenir en compte les característiques dels diversos elements cel·lulars que existeixen en elles.

GLANDULES TESTICULARS

¿A quina part del testícul correspon la funció endocrina, a les cèl·lules dels tubets seminífers o a les que's troben en paquets fora d'aquests, a les cèl·lules intersticials? ¿Son un o altre de aquests factors o son tots dos, a l'hora, i si tots tenen acció endocrina, és la mateixa la d'un i la d'altre?

Vetaquí els punts a resoldre per lo que correspon al testícul.

Jo dès de aquest moment dec fer una manifestació que considero de la major importància. Repugna al sentit natural que elements que s'han constituït paral·lelament, que's troben barrejats i embolicats uns amb altres, deguin conceptuar-se com deslligats en la llur actuació, molts autors volen estudiar els elements seminals i la glàndula intersticial com si no hi fossin aquelles relacions d'origen i de situació, com si no formessin part dels mateix òrgan, i molts autors també, a l'estudiar amb carinyo un d'ells li volen concedir tot, i encara els hi apar poc, volen anular a l'altre.

Així Ancel, Bouin i Tandler, per no citar-ne altres exemples diuen, dès de l'alt lloc que ocupen per llurs interessants tre-

balls, que tota la secreció interna testicular és deguda al teixit intersticial.

La mateixa naturalesa bé prou que les posa de manifest les relacions íntimes de cèl·lules seminals i cèl·lules intersticials. Els mateixos Bouin i Ancel a que ens hem referit, han demostrat que les cèl·lules intersticials apareixen abundants i molt primerencament en la vida fetal, en el rudiment de la primitiva glándula genital. Dèu de aleshores, es general, tant en l'home com en els animals, que la glándula intersticial estigui en desproporció amb la glándula seminal, si hi ha molt teixit seminífer, la glándula intersticial és reduïda; quant hi ha pocs elements seminals (fetus, criptòrquids, atrofia del teixit generatiu) els elements diastemàtics (1) augmenten considerablement.

Hi ha alguns animals (anfibis) en que'l teixit seminal i intersticial sembla hiperplasiar-se i atrofiar-se paralelament, però és la excepció. ¿Què vol dir aixó sinó que uns elements depenen dels altres? Are, ¿quins són els directors i els subordinats?

El teixit seminífer és epitelial i procedeix, com ja hem dit, d'aquell interessantíssim epiteli germinatiu que hem trobat en l'eminència genital, el teixit intersticial o diastemàtic, encara que's consideren les cèl·lules com *epitelioides*, per alguns epitelials, per altres conjuntives, estic plenament convençut, per les demostracions de Ciaccio i altres, de llur naturalesa conjuntiva i de llur origen mesodèrmic.

Histològicament, per tant, el predomini devem consignar-lo al teixit seminal. Per rahó natural també ha de concedir-se més valor als elements que arriben a produir espermatozoids que no als altres, més mascle serà aquell en que l'espermatogènesi sia normal que no pas el fetus que té encare poc establerta la línia seminal i que'l criptorquid amb teixit seminal molt deficient, encara que aquets tinguin proporcionalment més glándula diastemàtica que aquell.

Que la glándula intersticial augmenti quan escassegi la seminal, més que per a cumplir una funció independenta, ha de ser al meu entendre, degut a una de dues causes, sempre per vincle amb els elements seminals, o bé per a produir substàncies necessàries a la vida d'aquells o per a suplència dels mateixos dintre dels límits possibles.

Apoiant-se en alguns dels fets que he anotat aquí, i també

(1) De diastema, interstici. (Bouin i Ancel).

per relació amb més investigacions respecte de lo que ocorreix en el ovari, no temo exposar aquí la meua arrelada opinió de que la secreció interna testicular, l'actuació morfogena del testicul depén de abdòs teixits: seminal i diastemàtic, que aquesta actuació és deguda principalment a les cèl·lules seminals i en segón lloc a les cèl·lules intersticials, i que tots els fets que coneixém fins a la hora present no contrediuén que això sia tal com manifestém encare, que la opinió actual sia encare generalment en favor de concedir tota la importància a la glàndula intersticial.

GLÁNDULES OVÁRIQUES

Nostres estudis respecte de la anatomia íntima del ovari nos han demostrat que tota l'activitat del òrgan gira en torn del element noble, ovul, que procedeix de l'epiteli germinatiu: nosaltres hem vist que des de'ls primers temps s'estableix una dependència entre aquella cèl·lula epitelial i altres cèl·lules, de origen mesodèrmic i naturalesa conjuntiva aquestes, que existeixen en el sí del ovari. Es l'òvul, que influínt en els elements cèl·lulars pròxims, els ordena de permaneixen al seu voltant per a constituïr el folicul primordial; més tard aquestes cèl·lules secundaries, per a dir-ho així, les trobarém disposades al voltant de l'ovul que va madurant per a formar la granulosa; més tard encara, quant l'ovissac ja ha conseguit la seva evolució progressiva i esclata per a donar sortida al ovul, aquells elements que cobejaven l'òvul faràn ara el còs groc.

Les cèl·lules que formen l'acompanyament de l'òvul en el folicul primordial són absolutament iguals a les cèl·lules que lluny de l'òvul se troben abundantment en l'espessor del ovari, i aquestes cèl·lules, que l'ovul ennobleix i diferencia notablement quan les posa a son servei, malgrat de tot són conjuntives i no epitelials. Així resulta de nostres investigacions comunicades a la Societat de Biologia de Barcelona l'any passat. Fins en el còs groc, rodejant un gromoll cel·lular, o encara dissociant cèl·lula de cèl·lula, observém finíssimes trabècules colàgenes que les separen. Aquestes fibretes conjuntives constitueixen la plena demostració de llur naturalesa i de llur origen, que és la anomenada teca o cuberta fibrosa del folicul de Graaf.

L'ovul, en nostra opinió, és l'element de més influència orgànica. No havent-hi ovuls no hi haurà foliculs de Graaf; no hi

haurà, per tant, ovulació en l'ample sentit d'aquesta paraula, això és, no sòls els fets que ocorren en l'ovari ni tampoc la repercussió dels mateixos en els demés òrgans genitals ni en la totalitat del organisme, no hi haurà formació de còs groc.

Si no hi ha ovuls no existirà tampoc la discutida glàndula intersticial del ovari de que ja parlarém. Un ovari sense òvuls seria molt menys que l'ovari després de la menopausia, en la vellesa, puig aquest conserva per etzar algú ovul i conté restes de lo que foren foliculs i còssos grocs.

Aquesta supremacia del òvul, que nosaltres fem constar, porta en sí també que a ell correspongui l'actuació morfogena. Ja recullirém més tard aquesta afirmació.

En l'ovari, hem dit, se constitueix el còs groc després de haver sortit l'òvul del folicul i aquesta interessantíssima neoformació cel·lular es la que, com ha passat amb la glàndula intersticial del testícul, se li volen concedir, i d'un modo exclusiu, tots els honors per a dir-ho així.

Tot lo que passa en el còs de la dòna, dès de que s'estableix el còs groc se deu an aquest, segóns l'opinió de molts autors, el còs groc o luti és el preponderant, és el director.

Ja hem comentat breument l'importancia del ovul, dones devem afegir encara que'l còs groc, situat en l'ovari, depén de l'ovul, amb tot i que aquest sia ja allunyat del mateix ovari.

La rahó més probativa d'això la dóna l'evolució del còs groc, que's desorganitza quan no hi ha fecondació, que'n cambi continúa progressant i activíssim quan hi ha embrag; recordi's lo que s'han anomenat còssos grocs menstrual i gravídic.

Es l'ovul qui fa'l còs groc i qui l'obliga a una tasca de col·laboració glandular indispensable, segóns sembla, per a que's compleixi bé el treball complexe de la gestació.

S'ha volgut sostenir que la veritable causa dels fenòmens genitals que mensualment ocorreixen en la dòna estaben determinats pel còs groc. Els treballs més moderns reparteixen les modificacions internes que tenen lloc dès de la menstruació fins a l'altra pèrdua menstrual en la següent forma: 7 o 8 dies per a reparació dels transtorns determinats per la menstruació; 12 dies de repòs, 5 dies de treball fluxionari premenstrual i 4 dies per a la sortida de sang.

Això pot acceptar-se fent la salvetat de que les modificacions premenstruals o pregravídiques comencen abans que la

fluxió premonitòria de la menstruació i de que l'ovulació s'efectuï.

El còs groc, en el cas de que no hi hagi embràs, sòls dura dèu de la ovulació fins que s'inicia la fluxió menstrual, puig la menstruació és un fet de regressió, demostració i efecte de que l'ovul lliberat de l'ovari no ha estat fecondat; si la fecondació se realitza, la implantació del ou en la matriu és molt anterior en quant a temps, al moment en que s'establiria la fluxió interna premenstrual; per tant, les modificacions pregràvidiques, necessàries per a que tingui lloc el niuament, sòls tindrien temps de fer-se en l'espai de temps que separa l'escletament del folícul a l'arribada a la matriu de l'òvul fecondat; i tingui's en compte que aquesta migració del ou és molt més ràpida de lo que se sol dir; d'aquesta afirmació ne tinc proves histològiques absolutes.

De modo, doncs, que'n els cassos en que no hi ha gestació tindrà ben curta durada el còs groc, que, durant el poc temps en que l'ou és conduït per la trompa, tindria que formar-se i exercir notable activitat per a poguer actuar en la matriu, que si no és fortament empenya se trobaria desproveïda per a rebre al ou en germinació que de un moment al altre pot caure en sa cavitat per l'*ostium* uterí.

I tingui's present que la ovulació no té lloc, en opinió de la generalitat dels autors, fins de 15 a 20 dies després de ocórreguda la menstruació.

Si prescindissem ara del còs groc ¡què fàcil seria comprendre la successió dels fets que acabem d'enumerar!

Pocs dies després de la menstruació, un dels ovuls primordials ja a punt de maduració, dóna lloc a un folícul de Graaf, que evoluciona progresivament fins al moment de la dehiscència.

Acceptém que l'òvul és un element actiu, que és el factor principal; com més madur, major serà la seva actuació, mes encara dita actuació serà exactament paralela a lo que ell necessitarà de la matriu per al pervindre. La evolució natural és que després de l'ovulació sobrevingui l'embràs.

Ocorreguda l'ovulació, si l'òvul és fecondat serà cada vegada més actiu; el còs groc dependent de l'activitat ovular és un important, en algún temps necessari, col·laborador per a una bona morfogènesi genital gràvidica.

Tornant ara a l'actuació morfològica general de la glàndula

genital femenina, ¿de quí ha de dependre, d'unes cèl·lules epitelials que com hem vist porten en si mateixes tan elevades qualitats o de unes cèl·lules satèlits de l'ovul que han d'esperar a que l'ovul maduri i fins que sorgeixi del ovari per a manifestar-se ostensibles en forma de còs groc?

Potser se dirà que la actuació endocrina, a que'ns referim, pertany a la glàndula intersticial.

Apart de que'n la dona no es demostrable tal glàndula intersticial, que posseeixen els mamífers d'ovulació no espontània (nosaltres la hem estudiada en la conilla), falta coneixer l'origen d'aital glàndula que, per moltes raons, en les que no podem ara entretenir-nos, en opinió nostra procedeix de fol·liculs que no han arribat a dehiscència, les cèl·lules que la formen són completament anàlogues a les cèl·lules luteíniques del cos groc.

Lo mateix podem dir dels fol·liculs atrèsics que veiem freqüentment en els òvaris de dona, vaca, etc.

En resúm de lo dit, considerém que l'element de l'ovari al que pertoca l'actuació morfògena genital és l'ovul, si bé que'n lo que fa referència a la morfogènesi genital gravidica correspon, una part important, encara que secundària, al cos groc persistent per efecte de la gestació.

HARMOSSONES PLACENTARIES

Diu en Pende en sa endocrinologia publicada fa dos anys, que si a la placenta corresponen funcions hormòniques, no pot considerar-se com un fet demostrat, malgrat les nombroses investigacions que s'han fet i de la gran difusió de tal hipòtesi.

Les meves investigacions publicades en la «Revista Española de Obstetricia y Ginecología», Any II, n.º 15, Març 1917, ofereixen no solzament la prova histològica de la existencia de harmossones placentaries, si que també la notable actuació de les mateixes en la morfogènesi genital gravidica.

La major part de les investigacions anteriors s'han desviat per un doble motiu, per buscar els autors els efectes de l'organ mitjansent extrets placentaris, sense tenir en compte que com es prou manifest per a qui vulga enterar-se'n, la placenta o despulla que s'expulsa després del part no és el veritable organ placentari, es un residuu de lo que fou; la placenta en activitat s'ha de buscar en la primera mitat del abraç, com mes aviat o

primerenca millor; segonament, aquest teixit com lo d'altres entranyes productores de substancies endòcrines és molt susceptible de desvirtuació al volguer obtenir-ne un extret que contingui les substancies útils, ja per alterar-se aquestes en la fabricació, com també per anar barrejades amb altres productes, (peptones, substancies anafilactitzants) que poden trastornar als organismes en que s'ensaïgin; per ultim, la actuació de la placenta s'ha volgut entendre com tardana, i de influencia respecte de la ingurgitació mamaria del sobrepart.

La nostra orientació ha estat ben diferenta. Convençuts de la virtualitat i preponderancia del ovul ne deduirem que aquests elements devien ésser molt mes importants quan, fecondat, entraba en germinació i ens apareixia com un corolari que si l'òvul feia un folícul i feia sorgir un cos groc, molt més poder havia de posseir una vegada proliferat.

L'estudi del niuament del ou ens feu comprendre la elevadíssima significació biològica de les primeres manifestacions placentaries, l'observació histològica de lo que és una vellositat als 15 dias del embraç humá, en el segon i tercer mes, en comparança de çò que és a les darreries de la gestació, fa tan manifesta la diferencia que forçosament teniem que emprar com a material de investigació el teixit placentari del primer terç de l'embraç.

Fer un extret placentari, un extret d'un organ que és una esponja impregnada de sang, és exposar-se a donar més sang que placenta, i per raons histològiques també, potser en l'extret lo que existiria en menys quantitat serien productes de les cèl·lules placentaries, del epiteli de les vellositats.

Aleshores creguerem com a medi millor l'empelt, i volguent, una acció ben directa i ràpida elegirem l'empelt en el peritoneu, no foren veritables empelts sinó inclusións de teixit placentari en la gran serosa.

El peritoneu, com hem vist repetidament, els hi treia el suc, per dir-ho així, als bocins de placenta, que cuidadosament elegits de una madriguera oberta asépticament, deixavem entre les nanses dels budells.

Teníem a més la ventatja de que operavem amb elements cel·lulars que podien conservar encara moltes de llurs qualitats.

I els efectes fóren ben aviat obtinguts. Operant en cunilles verges hem observat, als tres dies de la inclusió del teixit placentari en el peritoneu, intenses modificacions genitals, semblants

a les que produeix l'embraç en el coll i còs del úter de dites conilles i una hiperactivitat ben interessant en els elements del ovari.

Aquestes substàncies produïdes per la placenta, col·laborant amb les que fabrica el còs groc són les que determinen les modificacions gravidiques i asseguruen la bona evolució de l'embraç en sos primers temps.

Les harmossones placentaries en primer llòc, la secreció endocrina del còs groc, per altre, regeixen la morfogènesi genital gravidica i probablement són els factors de la reacció general de l'organisme.

Recordém per un moment l'òvul primordial fent un fòlicul primitiu convertint en satèl·lits a tres o quatre pobres cèl·lules properes, l'òvul madur voltat d'un veritable exercit cel·lular per ell regit (granuloses i cèl·lules de la teca), l'ovul començant a germinar, dirigint dèu de fora del ovari la constitució d'un còs groc, agropament cel·lular molt diferenciàt, i s'compendrà la sucesiva evolució de lo que foren de primer una cèl·lula voltada de quatre cèl·lules i són ara, per una part, una munió de cèl·lules epitelials que formen els brots placentaris, i per altra un còs groc on ressona l'activitat d'aquell, per a actuar en comú en els genitals i en tots els òrgans i teixits de la dòna que realitza en son si la gestació de un sér de sa especie.

TIMUS

La actuació morfògena del timus es menys especialitzada que la dels òrgans de que hem parlat abans.

Sabém que és una entranya molt desenrotllada ja al naixer, que augmenta encara en la infantesa i que entra en regresió abans de la pubertat, sense que s'estingeixi del tot en les edats sucesives.

La seva estructura és, encara, poc coneguda, demostra en cada lòbul una part cortical amb elements cel·lulars d'aspecte limfocític i una central en la que s'hi veuen cel·lules epiteloides.

Se troben en el timus els anomenats corpuseles de Hassal qual significació no està gens aclarida, si bé se consideren productors de secreció interna.

La extirpació del òrgan en edat tendra dòna lloc a defectes de desenrotlle del esquelet (ossos prim i deformats) com han

vist repetir el fet diversos autors, en España Cardenal i Marañón, aquest últim operant en conills ha observat un retràs del creixement. En cambi altres, en conills porquins (Halnan i Marsball, 1914) no han vist efectes sobre'l creixement, sinó quan s'extirpaven simultaniament els testiculs.

Es mólt possible doncs que l'actuació morfògena del timus com deiem al començar no sia important.

EPIFISIS

Mólt poc coneguda és encara la glàndula pineal, els treballs histològics de Cajal, de Achucarro i Sacristàn han posat de manifest en ella veritables cèl·lules nervioses simpàtiques.

En quan a la seva actuació morfògena és lo probable que no siga especial, sinó relacionada amb la influencia d'altres òrgans, trobem el fet senyalat per en Marañón de que la extirpació de la epifisi dóna lloc a «elevació anormal de la talla, obesitat negativa i desenrotlle prematur i extraordinari dels genitals». En opinió de Pende la epifisi té un paper mólt important en la regulació del desenrotlle puberal. «L'abolició de la epifisi, en la edat prepuberal accelera l'aparició de la crisi puberal» com si les harmossones d'aquest òrgan inhibissen altres productes endocrins.

TIROIDES

La actuació del tiroide és universal en l'organisme i preferentment excitadora de la nutrició en general, com de diverses funcions. Obra innegablement estimulante al desenrotlle, i sa influencia és notable en el creixement dels òssos del cap i de les extremitats, sobre l'aparell cutani sensorial i els òrgans de la reproducció. Es dubtós que aquesta siga una actuació especialitzada, morfogenètica, lo més probable és que'ls fets resultin d'una vigorització del treball de l'organisme.

No podém, amb tot, deixar de fer presents dos fets, un és que si falta tiroides en època de creixença els òssos deixen de desenrotllar-se solzament en el sentit de la llargada, un altre que existeix una relació glandular, mólt sovint demostrada per cassos de diversa naturalesa, entre la hipòfisi, les glàndules genitals i l'òrgan tiroides.

¿Podria esser que hormones del tiroides despertessin la pro-

ducció de harmossones morfogenètiques hipofisaries o genitals?

La col·laboració de la substància tiroidea és de molta utilitat en els cassos de desenrotlle defectuós, això és lo que, interessa preferentment als clínics més que si la seva actuació es directa o de rebot.

Avui per avui no podem incloure entre les substàncies morfogenètiques, les que produeixi el tiroides, tot fent constar l'altíssim valor d'aquesta glàndula endocrina, que com diu molt be l'amic Marañón, és el *tònic fisiològic* durant la creixença.

*
* *

Això que fa poc hem manifestat de corresponencies recíproques entre tiroides i altres glàndules, com la influencia que abans anotavem de la castració en altres, ens portaria a tractar de les relacions interhumorals, de les correlacions interglandulars de que ja s'haurà parlat en la part general d'aquesta ponència. Sòls dec fer aquí aquesta petita indicació per a que no's cregués que volíem deslligar en absolut, unes d'altres, les actuacions morfogenètiques, ni despènder-les tampoc de totes les accions d'altres glàndules endocrines.

Dirém també, fent una consideració general, que no hem volgut tractar per a res de bioquímica de les glàndules a que'ns hem referit. El treball està molt endarrerit, i fins ara, poc fructuós, solzament desitjém fer present una deducció a la que hem arribat en nostres investigacions. Aquests lipoides que, semblant a les grasses, se tinten facilment amb els colorants de aquest, Sudan III, acid òsmic, roig escarlata, etz., que actualment són requerits com a prova de funció endocrina dels òrgans, i encare com a apreciació de la intensitat del treball secretori cel·lular, no són segurament lo que's creu.

Influit per aquestes idees en els meus primers treballs respecte del cos groc, vaig arribar a dubtar, tement defectes de tècnica en la fixació o en la coloració, més endavant vaig adquirir la certesa de que els cossos grocs en els que se tintaven ràpidament les gotetes grassoses, eren precisament menys actius cronològica e histològicament que aquells en que'ls colorants donaven uns tons molt pàlids i molt menys que altres que no acceptaven el tintat.

En el còs groc, i lo mateix dic de la glàndula intersticial, hi

ha quelcom anterior a la producció de grasses, aquestes apareixen quan s'ha realitzat el treball principal.

Aixó pot demostrar en altre concepte la extremada complexitat d'aquest íntim treball endocrín, que arriba a semblar misterios, i del que costará molt assolir-ne un coneixement complet.

A les dades fisiològiques, experimentals i clíniques, s'hi han d'acoblar les interessantes observacions histoquímiques per a anar endavant.