



NOTES ADICIONALS AL FUNCIONALISME DE LES GLANDULES ENDOCRINES

(FETGE, PLACENTA, OVARIS, CÀPSULES SUPRARRENALS, TIROIDES)

pel Dr. BONAVENTURA CLOTET, de Barcelona

Escampats per alguns indrets teníem els presents treballs; els hem recullit, reproduïnt-los, en part, si bé molt simplificats, fent quelques consideracions, de pás, relatives an alguns fenòmens vitals, i afegint-hi lo que l'observació clínica ens ha proporcionat referent al funcionalisme de l'endocrinia: aquesta última particularitat és la major novetat que insertem.

Per a qui vulgui coneixe més detalls i'l desenrotlle natural dels experiments i observacions pot consultar els nostres treballs.

Semiologia de la coagulació de la sang, en col·laboració amb el Dr. FREIXAS.—Llibre del Primer Congrés de Metges de Llengua Catalana. pàg. 113, i en especial les 123, 124, 125, 126, 127 i 128. Treball d'observació clínica en 143 cassos, dels quals 42 són hepatopaties. (Fet en l'Hospital de la Santa Creu).

El fetge i la coagulació de la sang.—Estudi experimental en 14 gossos, fet en el Laboratori Municipal; director don Ramón Turró. Anals de Medecina, any 1911, pàg. 374.

Notes adicionales al diagnòstic i pronòstic de l'hemorragia i trombosi cerebrals.—Anals de Medecina, 1913, pàg. 454.

Tractament de les artropaties seques deformants per l'opoterapia ovàrica.—1.^a comunicació. Anals de Medicina, 1912, pàg. 1.
2.^a comunicació. Anals de Medicina, 1914, pàg. 416.

Estudi experimental de l'intoxicació adrenalínica.—*Antagonisme entre aquesta i l'estrícina i testiculina.*—Anals de Medicina, 1913, pàg. 296.

Reaccions de l'adrenalinèmia. En la nefrit hi ha adrenalinèmia. L'edema pulmonar agut dels nefrítics és una auto-intoxicació per l'adrenalina.—Llibre del Primer Congrés de Metges de Llengua Catalana, 1913, pàg. 134.

PROGRAMA

=Coagulació de la sang: són esquema, com s'altera. —Són retràs en les lesions provocades experimentalment en el fetge. —El màxim de retràs l'hem trobat en la lligadura de l'arteria hepàtica. —El fetge elabora el fibrinogèn i les catalases activadores del prófibrin-ferment. —Les lesions del plexe hepàtic. —Acció discoaguladora de la bilis, veri de serp, macerat de sangonera, etc. —Modificacions del coàgul en les hepatopaties experimentals i clíniques. —La discoagulació és resultat d'insuficiència hepàtica, sense que sia precisa la colemia. —Efectes de la lligadura dels òrgans del pedícul hepàtic. —Aceleració de la coagulació en la lligadura de les venes supra-hepàtiques. —Coagulació de la sang de les àzigos. —Pèrdua en el fetge dels nostres gossos de la propietat glucogenètica. L'urobilinúria fase previa de la colúria. —La reacció de l'indigotínúria augmentada. —Propietat anticoaguladora de les tenies. —Altres manifestacions. —La coagulació en les hepatopaties. —Hiper e hipoactivitat hepàtica en diversos processos.

=Aceleració de la coagulació en una gossa lligada de coledoc, esdevinguda colèmica i en funcions de part: propietat coaguladora de la placenta.

=Les artropaties seques deformants i l'opoterapia ovàrica. —Gènesi d'elles. —Evolució. —Oportunitat terapèutica. —Caràcters de les dones predisposades. —Influència tròfica dels ovaris sobre articulacions i vasos.

=Estudi experimental de l'intoxicació adrenalínica en els cobais adults i en els cadells. —Antagonisme entre l'adrenalina i estrícina. —L'eiaculació espermàtica. —Antagonisme amb la testiculina. —Experimentació en les granotes; la reacció biològica. El se-

rum dels nefrítics, afectes d'edema pulmonar, provoca la reacció biològica més que cap altre, i tots els símptomes de l'intoxicació adrenalínica.—¿Com desintoxica l'adrenalina?—Observació clínica; edema pulmonar millorat per l'adrenalina; singlot idiopàtic, etc., etc.; el síndrome suprarrenal amb insuficiència del vagus; id. amb crisis d'anulació d'energies; id. amb cefalalgia; id. amb meio-pragies fàcils.

—El goll bandejat per la civilització.—La petita insuficiència tiroidea; quines són les dones amb ella que van abocades a l'obesitat menopàusica.—Cefalalgia tiroidea; caràcters.—El tonus vascular resultant de la sinergia del tiroides i de les suprarrenals.

En esquema, la coagulació de la sang és propietat de tres factors: *fetge, leucòcits i sals de calç*. El primer per a l'elaboració del *fibrinogèn* i *catàlase* qu'aviva al *ferment*, junt amb les sals de calç; i els leucòcits per a proporcionar aquest *profibrin-ferment* (1). Se concibeix que'l fenomen de la coagulació pugui trencar-se per una, per dues o per tres d'aquestes anelles.

En les lesions hepàtiques qu'experimentalment hem provocat, i que després detallaré, s'hi nota gran desproporció entre'l serum i la fibrina; no sòls la coagulació té'l temps retrassat, si que també s'hi observa una minva manifesta del fibrinogèn; lo qual implica que les llesiions del fetge, sas insuficiències, van acompanyades d'una disminució del fibrinogèn. Lo probable és que'l fetge intervingui en els dos aspectes: d'elaboració del *fibrinogèn* i del *fibrin-ferment*. Dintre del fàrrec de parers en que tenim encara a l'explicació de la coagulació de la sang, podem resumir-la dient: que'l fibrinogèn, disòlt en la sang, se desdobla, quan ella mor, essent un de sos productes la *fibrina*, insoluble en el plasma, i depositant-se en filaments entrecreuats d'aspecte gelatinós. Aquest desdoblament ho faria un ferment endocel·lular, retengut en el si dels *leucòcits* o dels *trombòcits*, el *profibrin-ferment*, dels quals ne sortiria sempre que s'alterés la tensió superficial, per la acció del aire, de les rugositats vasculars, etc., convertint-se de ferment potencial en actual en *fibrin-ferment* per la presència de les sals de calç. De tal manera que'l trànsit del *hidrossol* al *hidrogel* s'opera intervenint-hi totes aquestes condicions; si alguns dels termes de l'equació manca o s'altera, la coagulació no's portarà a cap.

(1) L'activitat que'n la vida humana coneixem més gran, en quan a l'elaboració de fibrinogèn per part del fetge és en la pneumònia, on la coagulació s'hi fa quasi sense gens de serum. En cap més altre procés ho hem trovat.

Els trastorns de la coagulació poden consistir:

1.^{er} En necessitar més temps.

2.^{on} En minvar el coàgul, lo qu'acusa una hipoproducció de fibrina.

3.^{er} En ésser aquest esmenugat, polsegós, amb poca consistència per a constituïr tot un block, formant un coàgul fragmentat, en lloc de global (funció de viscositat), que seria produïda per qualques coloides circulants en la sang, i elaborats en el fetge.

Tots aquests fenòmens se troven en les llesións de fetge, diguent-se experimentals o clíniques.

Les intervencións recaigueren en catorze gossos, dels quals cinc sofriren la lligadura sòla del coledoc; un sofrí en el parénquima hepàtic una injecció saltriquejada d'alcofol·l absolut en un lòbul; a dos se 'ls feu l'ablació del fetge; a un altre se li lligà totes les vies aferents i eferents del fetge, les tres del pedícol i les venes suprahepàtiques; a dos, sòls, les tres vies del pedícol, a tres més l'arteria hepàtica.

La coagulació de la sang, que, normalment en els gossos triga de tres a cinc minuts en conseguir-ho, s'és retrassada en tots aquests cassos; ja consignarem més endavant l'excepció; retràs que va augmentant a mida que transcorren els dies, fins a arribar a les xifres de 7, 9, 11, 12 i 13 minuts, en la sang recollida *in vivo*; i de mitja hora fins a 15 i més dies, en la recollida *post-mortem*.

Observada la coagulabilitat *in vivo*, ens hem trovat amb que'l màxim de temps necessari per a la coagulació s'obtenia amb la lligadura de l'arteria hepàtica, fet que no fa gravitar exclusivament a la bilis tota la propietat anticoagulant. Doncs, si el temps màxim d'incoagulabilitat l'hem trovat amb la lligadura de l'arteria hepàtica, trigant 11 i 13 minuts, això sòls ens permet assegurar que no precisa la colemia per a que's manifesti el retràs i dèficit de la coagulació, sinò que, per a que aquesta no s'alteri, precisa l'arribada en el fetge de material nutrici per la sang, a fi de que s'hi elabori el *fibrinogèn*. Creiem qu'aquest s'elabora en el fetge, perque en els procesos destructius hepàtics, el càncer, al cap d'ells, hi ha una forta desproporció entre 'l serum i el coàgul minvant moltíssim aquest, per haver minvat notoriament la producció de la fibrina. Més, per a l'actuació del *profibrin-ferment*, cal també l'acció del fetge; podrà ésser aquell

d'origen leucocitari o trombocític, més li precisarà qualque *catalasa*, sortida del fetge, per a posar-lo en activitat; perquè s'observa que'n les lesions destructives o inhibidores del fetge, no sols el coàgul està minvat, si que també 's retrassa el temps de coagulació.

Les catalasses probablement existiràn dintre de la cèl·lula hepàtica, i activaràn als leucocits, i preferentment sensibilitzant-los, en el trajecte de la circulació intra-hepàtica.

Les lesions que, conjuntament, experimenta el plexe nerviós hepàtic amb les lligadures, no deixarien de tindre-hi influència en els fenòmens del dèficit d'elaboració del fibrinogèn i de les catalases del profibrin-ferment, per la destrucció de les fibres secretores i tròfiques eferentes del gangli semillunar, i això explicaria el fet observat de que'l retràs de coagulació màxim que hem observat ha sigut en la lligadura de l'arteria hepàtica, que's per on discorr el plexe hepàtic.

En les lligadures del coledoc esdevé, com és natural, un estat de colemia, i la bilis obra amb un tenor igual que les solucions de peptones i proteoses, les de la mitat anterior de la sangonella, com el serum sanguini de les anguilles, el verí de la serp, etc. Les anticoagulacions obtingudes per aquests procedirs obrarien *siderant* als leucocits o plaquetes, no permetent la sortida, o provocant la destrucció del *prò-fibrin-ferment*. Tot això sembla lo més probable, ja que des de'l moment en que'l fenomen passa *in vitro*, sembla que lo més versemblable és qu'aquests anticoagulants no tinguin influència sobre'l fibrinogèn.

Es comú que, además del retràs de la coagulació, la gleva que s'obté en els primers dies, en lloc d'ésser un block com normalment, se va esmenugant quan procedeix de la sang extreta en el tercer o quart dia, esdevenint la gleva fragmentada, bellugadissa, mòvil i pulverulenta, al revés dels primers dies, que's molt consistenta. Aquesta particularitat l'hem trobada, sobre tot, en els cassos de gran anhepatia (quiste hidatidic molt voluminos i càncer).

Sembla de primer en duvi que la propietat anticoaguladora sia deguda a la barreja de la bilis en el plasma sanguini, com passa en totes les nostres experiencies de lligadura del coledoc; més en altres experiencies també hem obtingut els mateixos resultats, per procedirs diferents.

L'injecció d'alcofol, a gotes, en plé parénquima hepàtic, allarga més la vida dels gossos, determinant el mateix fenomen

de retràs de la coagulació, i la gleva obtinguda és esmençada.

L'ablació del fetge determina la mort al cap de pocs minuts, i calen solzament aquests per a determinar els mateixos fenòmens citats en la clàusula anterior.

Amb la lligadura de l'arteria hepàtica, sòla, s'ocasiona un quadre molt marcat, sobre tot, de tremolors i d'abatiments, ademés d'haver notat, amb aquest procedir, el màxim de retràs en la coagulació, conforme hem dit abans.

Tots aquests fets abonen la creença de que la bilis no és sòla a dificultar la coagulació, sinò qu'aquesta és una propietat intrínseca del fetge, no precisant la colemia per a obtindre la minva de coàgul, les modificacions de sa consistencia, i'l retràs de la coagulació, sinò qu'aquests fets se poden notar amb la sòla insuficiencia hepàtica acompanyada o nó de colemia.

Si's lliga solzament el pedicul del fetge: vena porta, colèdoc i arteria hepàtica, hi ha també celeritat de la coagulació, i sobre tot, una gran hipotensió vascular, que amb prou feines surt sang de les venes. L'èxtasi que hi hà en el sistema porta explica això últim, i la lesió que ha sofert el plexe solar i celíac (branques eferentes del gangli semillunar) explica la hipotensió. Per aquest motiu els antics havien localitzat el valor en el *centre frènic*, on hi ha'l cervell abdominal.

Si's lliguen totes les vies aferentes i eferentes del fetge, vena porta, coledoc, arteria hepàtica i venes suprahepàtiques, s'obté una coagulació accelerada. Això ens ho expliquém per les manipulacions traumàtiques que experimenta'l fetge, al lligar les venes supra-hepàtiques, estímul que llençaria al torrrrent sanguini les catalases acceleradores del prò-fibrin-ferment, provocant-se un hepatisme agud, del tot comparable amb el tiroidisme agud esdevingut després d'algunes intervencions en el tiroides. No és extrany que aquesta celeritat no la trobem en les demés experimentacions, perquè les manipulacions són infra i extra-hepàtiques.

La sang de les àzigos se coagula abans que la de la cava inferior.

Ademés del fet primordial que hem notat en els nostres gossos referent a les modificacions de la coagulació de la sang, notàrem altres particularitats, que aném acte seguit a exposar i explicar.

El fetge lesionat perd sa propietat glucogenestàtica, soltant

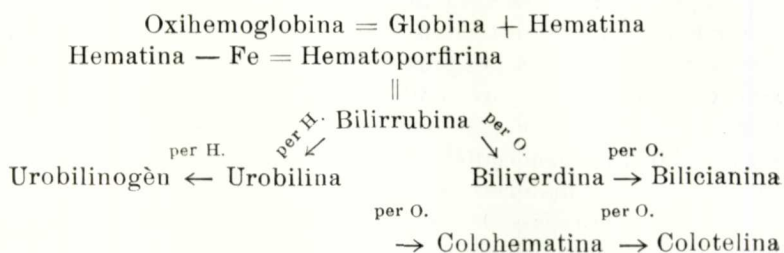
el glucogèn. que'n forma de glucosa's troba en l'orina; ja des del primer dia el pàncrees esdevé insuficient en lo referent a són ferment glucolític; i en el fetge s'agota'l glucogèn, no trobant-se'n hi post-mortem, quedant en les mateixes condicions de quan ha precedit a la mort una malaltia consumptiva (aplicació mèdico-legal), com se demostra cercant el glucogèn, actuant la solució iodo-iodurada en l'aigua refredada previament i procedenta de l'ebullició de macerats de fetge.

Sapigut és que'l fetge elabora'ls pigments biliars, a partir de l'hemoglobina, per procesos d'hidrolisi, en els quals separa la proteïna (globina) de són grupu prostètic, pirròlic per afegidura, que és la hematina en el cas de l'oxihemoglobina; i l'hemocromogèn en el de l'hemoglobina. De tal manera que

$$\text{Hemoglobina} = \text{globina} + \text{hemocromogèn}$$

$$\text{Oxihemoglobina} = \text{globina} + \text{hematina}$$

Una hidrolisi nova de la hematina, amb separació del Fe, dóna lloc a l'*hematoporfirina*, i aquesta és isòmera de la *bilirrubina*. Ara bé, d'aquesta, per reduccions i oxidacions, se'n va cap a d'altres pigments, segons s'expressa a continuació:



La reducció de la bilirrubina en urobilina s'opera normalment i d'una manera principal, en el budell, on hi abunda'l H., procedent de les fermentacions bacterianes, ja en forma de gas sulfhídric, de NH_3 , d'hidrocarburs diversos o de bases cícliques i acícliques; i probablement també en el rinyó, i en totes les intimitats dels teixits; sòls que aquestes últimes deus són secundaries en estat normal, i sòls s'augmenten en el cas d'estruncarse la producció intestinal. Aixís és que'n el primer dia de les intervencions notarem que'n l'orina no hi havia pigments biliars, malgrat les lligadures del coledoc, que no deixaven anar gens de bilis al budell, i en cambi, hi havia molta urobilina, per so-

brecarga reductora dels teixits i rinyó. Més aquest treball té un límit, com tot lo que és secundari; i al cap de tres dies ja'ls teixits, i el ronyó al cap d'ells, han de deixar passar la bilirrubina sense reduir, la qual se troba allavors en l'orina.

De tal manera que la urobilinúria és la fase previa de la colúria. Igual ho hem trobat en el còs humà en les icterícies infectives, familiars i catarrals en els dos primers dies, i moltes vegades, sòls en un, no hi hagué més que urobilinúria, i després s'hi trobaren els pigments.

La reacció de la indigotina en l'orina dels nostres gossos ja l'hem notada dès del primer dia, però molt intensa. En la hidròlisi digestiva pancreàtica ens trobem amb el *triptofàn*, que, per fermentació bacteriana ens dóna l'*indol*. La conversió del triptofàn en indol per les bacteries intestinals, és impedita, en molta part, per la bilis, ja que'n estat normal, sòls n'hi ha en l'orina molt petita quantitat d'indoxil, i en canvi, tot lo que sien processos de putrefacció intestinal l'augmenten: hernia extrangulada, obstruccions i oclusions, estrenyiment; i tots els purgants, els calomenans al cap d'ells, lo mimven. Com s'explica? Per antisepsia de la bilis, no és probable, ja que la posseeix en molt poca intensitat; lo més versemblable és que'l pàncreas, per a establir la hidròlisi digestiva als graus extrems a que és portada, necessiti d'una kinasa per part de la bilis, al igual que la *protripsina* inactiva esdevé proteolítica per la enterokinasa. Abona tant més aquest parer quan que'l triptofàn ja surgeix en les primeres hidròlisis pancreàtiques, al igual de la tirosina i cistina, quan tot just les materies proteiques sortides de la fase d'albúmines, estàn en la fase de peptones, çò és els polipèptids de moltes polimeries; probable és que'l triptofàn en aquesta primera fase s'elabori en gran quantitat, màxim havent-hi una alimentació carnia exclusiva, com tenien els nostres gossos, i que per a convertir-se en altres àcids aminats—alanina, àcid glutàmic, etc.—, tal com ho fan altres polipèptids o àcids-amínics, sia precis el concurs de qualque ferment biliar.

De tal manera, que, probablement, l'elaboració del indoxil urinari conjugat com s'hi troba amb l'àcid sulfúric i glucònic, prové de fermentacions bacterianes que s'operen sobre'l triptofàn, escapat en abundor de la digestió pancreàtica per inhibició d'un ferment biliar.

Se concebeix que les bacteries intestinals tindran una vida

tan més activa, viuràn més bé, quan més insuficientment modificada sia l'alimentació proteica, com ocorre en totes les insuficiències entèriques. La gran abundor de fermentacions que hi ha en els colítics, fins al punt de que se'ls ha de suprimir tota alimentació animal, no podria ésser deguda que les enterokinases no activessin la protripsina; que, per aquest fet modificaria insuficientment la carn, donant a la flora intestinal un gran mitjà de conreu?

I per altra part, de que'n la bilis hi ha d'haver un ferment paregut al de l'enterokinasa, res més ho prova que'l fet d'ésser les deposicions dels nostres gossos molt pudentes des de'l tercer dia.

Les lligadures del coledoc, com hem dit, retrassen la coagulació de la sang, oscil·lant en els nostres cassos, entre tres i nou minuts; més en un cas, amb paràsits intestinals, entre ells la tenia, el temps de coagulació s'allargà fins a dotze minuts alcançant un retràs igual al obtingut amb la lligadura de l'arteria hepàtica. Tot paràssit, per a que pugui viure dintre del si d'un animal, l'ermità dintre un pagurus, o bé les tenies dintre del tubus digestiu, per exemple, han de posseir antifermens que anul·lin la acció dels que'ls vulguin atacar. Així ens trovem en que'ls paràsits intestinals, no són digerits per la tripsina pancreàtica, perquè segreguen una anti-entero-kinasa que anula an aquesta, i deixa sens efecte l'acció d'aquella. De la mateixa manera l'anquilostoma, al igual que la sangonella o la serp hauràn de segregar un antifermens de la coagulació, per a que la sang, els hi vagi raxant, i's puguin nodrir amb un mínim d'esforç. Aquests anti-fermens, més afeblits, podria posseir-los també la tenia, fet que explicaria la tardança màxima que hem obtinguda en la coagulació de la sang, amb la lligadura del coledoc del gós portador d'ella.

En els nostros experiments ens hem trovat constantment com a símptomes, deposicions excessivament fèrides (ja hem dit perquè), hipotensió vascular, abatiment, tremolor, convulsions rítmiques, disnea, símptomes tots que s'exacerben a mida que s'atansa l'acabament de la vida. Tot menys activitat; sembla com si quedessin siderats.

Clínicament hem observat que'n les hepatopaties està re-

trassada la coagulació ens els cassos dietericia intensa i en tots aquells de gran anhepatia (quiste hidatidic voluminos, càncers difusos i voluminosos) (1); en que s'ha destruït la cèl·lula hepàtica; en cambi no ho està en el fetge cardíac (hiperhepatia), en que la congestió passiva estimula a la cèl·lula hepàtica; en la cirrosi hipertròfica, i en la colelitiasi.

La minva del coàgul se nota en grau extrém en el càncer, on arriba respecte del serum a la relació de 1: 1; en lloc de la de 9: 1, que és la normal, i també la gleva és esmicolada i pulverulenta.

El fetge entraria en hiperactivitat, A) augmentant el fibrinogèn en els procesos pneumònics i metaneumònics; en les hemorragies; B) accelerant la coagulació en les neoplasies, especialment malignes sempre que no hi hagin graus extrems de caquexia; en les hemorragies, sobre tot en l'hemorragia cerebral (2); fetge cardíac, en la cirrosi hepàtica hipertròfica; en la colelitiasi.

Entraria en hipoactivitat, A) minvant el fibrinogèn en les caquexies neoplàsiques *in extremis*, i en el càncer hepàtic ja de bon hora; B) retrassant la coagulació en les icterícies intenses i càncers hepàtics difusos i voluminosos.

* *

Els nostres gossos, citats anteriorment, després de les operacions que sofriren en els conductes a i eferents del fetge, així com en plé parènquima, tenien, com hem dit, la particularitat de que cada dia que's transcurria de des de l'operació, llur sang trigava més en glevar-se. A una gossa, lligada decoledoc, per damunt del duodé, se li gleva la sang en cinq minuts al primer dia; al segón ja'n triga nou, i al tercer, quan tot feia presumir de que s'augmentaria'l temps, se nota amb sorpresa de que en dos minuts se qualla, amb augment de viscositat, fent-la aferrar a les parets del tubu, de les quals no se'n desenganxa, ni volcant-la.

Era degut a que la placenta ja havia entrat en funcions de

(1) Aquest fet és tant més notori i contrastant, quan que'n general hem trovat en les neoplasies malignes assentades en diversos paratjes del organisme, una acceleració de la coagulació.

(2) Notes adicionales al diagnòstic i pronòstic de l'hemorragia i trombosi cerebrals. — Anals de Medecina, 1913, pág. 454.

acceleradora de la coagulació, perquè mitja hora després sortia per la vagina sang biliosa, precursora d'un gastament de cinc fetus, que esdevingué poc després. Al dia següent la sang seua s'aguantava amb la matèria celeritat de coagulació, en dos minuts també es glevà.

La mucosa uterina post-mortem apareixia negra intensa i mate, com si fós carbonitzada, com si s'hi hagés passat àcid sulfúric. Un macerat aquós d'ella, filtrat, i posat en contacte amb la sang accelera intensament la coagulació, amb una gleva en massa, no fragmentaria, i de molta consistència.

Per lo que's veu, poderós ha d'esser el poder coagulant de la placenta, en funció de part, quan pot contrarrestar amb tan d'èxit l'anticoagulació que determina l'inhibició del fetge. Així com les caduques directa i reflexa dels primers temps de la gestació (placentes primitives), dirigeixen per llur hormones l'evolució de creixença de la mamella, i cap al acabament i puerperi la de la secreció làctia, també coadjuva la placenta amb la contractilitat uterina a la coagulació hemàtica, estroncant la sang amb rapidesa, quan raxa adojo després del part.

*
* *

La perversió qualitativa de la secreció ovàrica presideix l'evolució dels miomes uterins, i també provoca *artropaties* amb dolors, abultaments epifissaris, osteofits, pèrdua del cartileg diartodial, crepitació, i l'ankilosi articular, com a final.

Aquestes artropaties apareixen en (a) adultes que, o bé al arribar a la pubertat no'ls hi ha vingut la funció menstrual, o bé, si s'ha presentat, ha sigut amb molts desordre i escassament; (b) menopàusiques, que ja fa un temps variable d'un a més anys, en que se'ls ha retirat la menstruació. Les més que hem conegut s'han queixat abans, quan menstruaven, de dolors en les grosses articulacions, en les dels muscles, sobre tot, artralgies i mialgies que s'exacerben en els períodes menstruals i que desapareixen al cessar els períodes. Conjuntament amb les artralgies se'ls hi ha associat l'obesitat en moltes d'elles, fet que no ocorre en les primeres. Aquest segon grup és més nombrós.

En les del grup (a) s'hi observa que sempre que ha vingut un nou restabliment de la menstruació amb correcta regularització han millorat les artropaties; pel contrari, sempre que s'ha pertorbada, sospenent-se per un lapse de temps, s'han agravat.

La opoterapia ovàrica ens ha donat bons resultats sempre, curant-se totalment algunes artropàtiques, altres millorant-se. En els cassos molt avançats amb invasió de totes les articulacions, fins les més petites, en que ha passat l'*ocasio præceps*, el resultat sòls ha sigut de interrupció i lleugera retrogradació de la malaltia.

La gènesi que admetem per a donar-nos compte d'aquestes artropaties és la següent: la disovaria necrosaria al cartileg diartrodial, que és lo més propens de tots els teixits, perquè no té vasos i sòls se nudreix per imbibició, se desllustraria'l cartileg, i algunes cèl·lules encara viventes caurien als conductes de Havers generant-hi teixit ossi (hiperplàsia epifisaria), al igual que les cèl·lules irritades de les glàndules sebàcies farien l'epitelioma corni; les epífisis desllustrades, sense epiteli que les aïlli i dellimit, acabaran per cicatritzar, com passa per tot arreu on hi manca l'epiteli, que allavors desapareix tota separació i tota cavitat. Teixit conjuntiu més teixit conjuntiu se fusionen, acabant els òssos per anquilosar-se.

Aquestes artropaties ovàriques comencen per les articulacions apiculars dels membres: tornell i canyella; segueixen les del mitg dels membres: genoll i colzer; per a acabar amb les radicals: anca i muscle. Després d'interessar-se aquestes venen les petites de les mans i peus; lego la tèmporo-maxilar, amb pèrdua de la diducció primer, i més tard de l'obertura i tancament de la boca, segueixen les petites del tòrax, vèterbro-costals, condro-costals i esterno-condrals. Les de les vèterbres cervicals són les últimes, a les quals poques vegades s'hi arriba, perquè abans, al interessar-se les vertebrals, costals i condrals ja s'ha compromés la vida de la pacient amb la dificultat respiratoria que se li crea.

Les millories per l'opoterapia ovàrica segueixen un ordre invers al apuntat.

Quan una noia arribada a la pubertat, amb desarregles menstruals o una dona a la menopausia presenten transtorns articulars incipients amb dolors, qualche crepitació i certa impotència funcionals, convé, tot de seguit, d'instituïr l'ovarioterapia per a interceptar l'evolució de les artropaties cap a l'hiperplàsia, i producció d'osteofits en les epífisis, i l'anquilosi com a terme final.

Altres voltes el tipus de les artritis ovàriques, majorment en la pubertat i adolescència, és la poliartriti hidrartrosica, i aques-

tes són les artropaties que milloren més de l'opoterapia ovàrica.

Van predisposades an aquestes artropaties totes aquelles ne que se'ls presentin artralgies en el període menstrual, o bé que se'ls exacerbin; les que havent tingut traumatismes, se'n ressentin en els mateixos períodes, sobre tot si aquells radiquen en el cinturó pèlvic — el sacre — sobretot; les que presentin en els períodes menstruals dolors dels plexes lumbar i sacres que circunden a la pacienta fins a la matriu, màxim si al ensemps hi ha retroflexió; les que presentin artropaties *post-partum* pseudogotoses dels dits dels peus, curables en un tot per l'ovarioterapia; les que a l'aparéixer la menopausia se senten punxades a les articulacions petites condro-costals i esterno-condrals que són motiu de certa disnea.

Tenen els ovaris influencia ben manifesta en el trofisme dels vasos, el tonus dels quals mantenen, com ne són prova palesa l'aparició de varices en les extremitats, tantost se troven en la menopausia; i les varices raquídies, en el mateix període, els símptomes de les quals són combatuts per la medicació tònico-vascular.

* * *

Si s'injecta subcutaniament als cobais adults, un milígram d'adrenalina, els apareix paràlisi espasmòdica del tram posterior, arrossegant les potes encongides del detràs, igual que si se'ls hagués seccionat, totalment, la mèdula dorsal inferior. Aquesta paraplejia apareix en un temps variable entre un quart d'hora i una ó sis, apareixent un dia més tard, una paràlisi ascendent, quedant tetraplègics, i sucumbint, tantost se'ls interessen els músculs respiratoris, car aparéix a última hora, una respiració penosa i superficial, que marca el fi de llur vida. Els cobais que moren al cap d'un quart o mitja hora queden parats, amb tremolor i sortida de serositat pel nas (edema pulmonar).

Es freqüent que, abans d'iniciar-se la paràlisi, apareguin tremolor i convulsions precursors de la paresia, i aquesta ho és a l'ensemps de la paràlisi.

En els cobais petits, cadells, de pocs dies de naixença, una injecció d'un milígram els produeix ràpidament, immediatament després d'ella, un tremolor intens que dura sòls un minut sense que puguin caminar, al cap del qual queden parats, siderats, sense poguer-se botjar; treuen serositat hemàtica pel nas i boca, i moren. Recorren tot aquest drama en dos minuts.

Si en lloc d'un milígram se'ls injecta sòls mitg, als mateixos cobais, s'observa una mica més de tardança en presentar-se el tremolor i la paràlisi, més s'observa que la serositat no conté sang. En aquest cas l'hipertensió no ha sigut prou per a trencar els capilars, com passa en el cas anterior.

Si aquests cobaiets reben simultaniament, un milígram de adrenalina i un altre d'estricnina, se'ls allarga la vida fins a cinc minuts, i moren amb tot el síndrome adrenalínic, excepte l'edema pulmonar, que no apareix i tot lo més, si's presenta, és insignificant.

Un cobai adult que havia rebut en sis dies, dos milígrams d'adrenalina, i un d'estricnina, mòr, precedit d'una eiacularió espermàtica. Un altre experimentà la mateixa eiacularió, després de les dues injeccions d'un milígram d'estricnina i de adrenalina. I un altre, de molt corpulent, sofreix el mateix fenomen, abans de morir. El serum i orina no contenen glucosa.

La eiacularió, observada com un dels termes finals de l'intoxicació adrenalínica, l'hem vista corroborada en l'home, en certs cassos de transtorns suprarrenals, com més avall dirém.

Un cobai masele, molt corpulent, ha necessitat set injeccions d'un milígram d'adrenalina, donades en vintidòs dies, per a fer-lo sucumbir, observant-se, además de qualche paresia, convulsió i tremolor, de lo que se'n refeia força aviat, lleugers crepitants d'edema pulmonar cap al acabament. Hi ha que considerar a la secreció testicular, com a antagònica de l'intoxicació adrenalínica.

A d'altres cobais que rebien simultaniament l'estricnina i adrenalina, milígram per milígram, se'ls dificultava en alguns cassos e impedía en d'altres l'aparició de l'edema pulmonar; aixís com en algunes ocasions se'ls salvaba la vida, i en altres se'ls allargaba.

Els experiments anteriors els ferem a uns setze cobais.

En una trentena de granotes observarem també els efectes de l'intoxicació adrenalínica, amb $\frac{1}{2}$ ó $\frac{1}{4}$ de mg., en injecció, notant-les'hi més resistència proporcional que 'n els cobais, doncs la vida llur és més llarga, i triga més en aparéixer el síndrome adrenalínic. Per lo demés, aquest és igual que en aquells, afegint-s'hi emprò la *reacció midriàsica*, que fins se mostra ostensible, en gran manera, encara que, en moltes d'elles, no s'hi presentin cap dels símptomes acompanyatoris de l'intoxicació dels cobais: tremolor, convulsions; paresia, paràlisi. La reac-

ció biològica (midriàsica) és en les granotes el síntoma culminant i preponderant.

La reacció *in vitro* de l'adrenalina que considerem més sensible és la del ferricianur.

Més superior an aquesta considerem la *reacció fisiològica*, obtinguda per l'injecció d'adrenalina en el sac linfàtic dorsal de la granota, la pupila de la qual se posa en midriasi al cap de poc. Si l'animal està en midriasi se l'exposa a la llum solar directa, o a la difusa intensa per a provocar-li la miosi; se li injecta $\frac{1}{4}$ mg. d'adrenalina, observant-se, de moment, una accentuació de la miosi que dura sols uns tres minuts, passats els quals esdevé la midriasi que va en augment cada vegada més, fins que als cinc minuts està en són màxim, persistent-hi un temps variable entre 2, 24 i 48 hores. Si la dosi és més feble, $\frac{1}{8}$ de mg., triga més en esdevindre la midriasi, uns 6 a 8 minuts.

Per raons que oportunament exposarem, preferim l'injecció subcutània, a l'aplicació tòpica en l'ull enucliat (*reacció biològica d'Hermann*).

La granota, a qui se li ha injectat l'adrenalina, presenta a més de la reacció biològica, convulsions, abatiment, pànsia de les extremitats.

Hem demostrat que l'edema pulmonar dels nefrítics és una autointoxicació per l'adrenalina.

El serum d'ells injectat a les granotes els provoca la reacció biològica, amb exoftalmos; fadiga, majorment d'exercici i tetraplejia. Qualque vegada la midriasi minva en els dies successius, i quan no's presenta, n'hi ha prou per a obtindre-la en fer saltar a l'animal, un minut, amb lo que li vé la fadiga i la reacció biològica (midriasi post-ambulatoria)

I d'aquí deduïrem que l'injecció a les granotes de serum dels nefrítics els hi provoca els mateixos fenòmens que l'injecció d'adrenalina.

L'adrenalina, com a còs de funció fenòlica, és una pirocatequina, en la qual hi resten tres àtoms d'H, on s'hi poden engalzar diverses cadenes laterals. Es aixís com desintoxica? Les leucomaïnes procedentes de la contracció muscular serien aquestes cadenes laterals?

La reacció biològica la provoca tot serum sía o no nefrític, perquè l'adrenalinemia és una funció constant en els mamífers;

prò el procedent dels nefrítics amb edema pulmonar la provoca amb més intensitat.

Una pacienta de 30 anys amb hipotensió, atonia cardíaca, 100 pulsacions, presenta una congestió difusa, sense trasudació, per tot el pit, i en tots els plans, amb una colla de roncus i sibilants que s'hi percebeixen, que no deixen cap paratge toràcic sense aquesta percepció. Diàriament li apareixen de 6 a 8 atacs d'asma que no són calmats *per rés, per rés*; la morfina inclusa. Sòls l'adrenalina en injecció li atura o li escurça els atacs, de la que'n fa un consum extraordinari, *1400 mil·ligrams en un any*, a raó, molts dies, de set mil·ligrams. Els atacs s'acaben amb abundant expectoració d'edema pulmonar.

Certs atacs de *sínglot idiopàtic* en un insuficient suprarrenal (petita insuficiència) se curen amb l'adrenalina.

Altres insuficients suprarrenals amb atonia i astenia cardiovascular; ratlla isquèmica; astenia muscular general, i notoria perquè'ls músculs del clatell apenes tenen força per a servir el cap, presenten inhibicions i excitacions diverses, majorment del X^e parell craneal: taquicardia, pés al clatell que'ls fa vomitar; nistagmus; hipopepsia i atonia gàstrica.

Aquests presenten molta espermatorrea.

Crisis de sentiment de tristesa com si anessin a finir, d'uns minuts de durada, veritables crisis d'anulació d'energies, notant que'l cor, lentament, va disminuïnt la freqüència de sos batecs fins que està quasi parat, s'han d'aturar, encongir-se, esperant la mort; retornant, de mica en mica l'energia en sentit invers; crisis hi han d'aquestes que tenen un quart de durada. Al igual que'ls cobais.

L'adrenalina en aquests cassos provoca eiacularions, i oliguria molt freqüentment.

Hi han cefalalgies per insuficiència suprarrenal en les que'l decúbit supí les exacerba, trovant-se millor quan estàn aixecats. En general, aquestes cefalalgies hem trobat que s'exacerben per l'inacció, en els diumenges n'hi ha més que'n els altres dies, al acte d'aixecar-se més que'n el reste del dia.

Els insuficients suprarrenals s'agoten ben aviat; quan fan un exercici muscular, per insignificant que sia, moltes vegades, els

apareix la fadiga, en forma de mal de cap fort que'ls obliga a guardar llit; treballant, se torben, no saben lo que's fan.

Al síndrome suprarrenal-astenia i atonia cardi-vascular, ratlla isquémica—, s'hi ha d'afegir la midríasi i palpitacions quan apareixen amb una mica d'exercici, al igual de lo que'ns senyala l'experimentació en les granotes.

L'insuficiència suprarrenal s'acompanya d'hipotensió vascular; astenia cardi-vascular; producció de la ratlla isquémica; agotaments fàcils i ràpids ja psíquics, ja físics; tot el dia senten la fadiga: sòls quan s'aixequen al matí se troven una mica bé, euforia que'ls desapareix a mida que s'atansen al mitg dia, arriuant i passant la tarde molt aclaparats. Facies isquèmica, pàlida, pell seca, isquèmica, i escassa secreció sebàcia.

* * *

Hi han símptomes de la gran insuficiència tiroidea: són els del mixedema, els de la caquexia estrumípriva; no parlarem d'ells, car no'n tenim experiència. Sòls direm lo que hem observat amb l'herència del goll, en les localitats en que endèmicaament hi regna, la Vall de Bohí, entre elles, que és la per nosaltres coneguda. És el goll una afecció que serà bandejada per la civilització, sobre tot estatuïnt mitjàns de comunicació que posin en relació a individus de diferents paratges, permetent i fent fàcils els casaments llurs. Sembla que, amb tal de que un dels consorts no n'estigui posseït, ja se'n lliura la descendència. Això és lo que's vé observant d'una veintena d'anys ençà en alguns pobles de la vall: Pont de Suert, Llesp, Coll, Barruerà, on hi han minvat; i en cambi en d'altres en que la gen s'hi estacionen més com Tahull, Durro, etz., no hi ha hagut tanta disminució.

I ara anem a anotar quelcom, afegint al marge de lo que's coneix de la petita insuficiència tiroidea, alguns detalls d'observació clínica.

En ella hi trobem: irregularitats menstruals, oligorrea, flux; cara grossa, edematosa, pell esclerosada com de mixedema; cefalàlgia i sorolls al cap; hipopepsia, atonia gàstrica, flatulència; estrenyiment; rampes musculars.

Es síndrome d'insuficiència tiroidea la pesantor a les extre-

mitats, majorment toràciques; amb formigori prurit, i fredor als dits, símptomes que s'exacerben per la escalfor del llit, que obliguen als pacients a mantindre'l braç al aire.

Les dònnes que'n la època concepcionista tenen petits símptomes d'insuficiència tiroidea—molta fredor pel còs, sofocació facial, algies, insomni, fobies, vèrtigs, hipopepsia, estrenyiment, metrorragies al terme de l'època menstrual—, juntats amb artralgies, insuficiència ovàrica, van abocades a l'obesitat.

La cefalalgia tiroidea presenta els següents caràcters: és contínua, dura dies seguits, fins sis i vuit, amb atontament, sense humor, desitjant-se la mort. És generalment frontal, acompanyant-se de sensació de glas al vèrtix, o bé en forma de case, gravativa; altres vegades supraorbitaria, gravativa, amb facies pàlida; midríasi; amenorrea. Sobre tot la sensació de fredor al cap és lo que les caracteritza més.

Ens trobem amb cefalalgies dependents de l'associació insuficienta del tiroides i suprarrenals, individus oligorreiques, e hipotensives, astèniques i cardi-vasculars, amb contracció vascular cerebral que determina accesos de cefalalgia frígida de forma paroxística, fredor permanent al cap, i llaugeres mortificacions cel·lulars que ho comparen al rosegament d'aucells.

Els insuficients tiroideus són obesos, hipopèptics, amb insomni, nictofòbics. La cefalalgia que hi acompanya se cura amb la tiroidina, i s'exacerva amb el tè i café. Se queixen, com hem dit, de molt de fret. Es degut al estat contràctil; isquèmic, de la pell, amb trasudacions petites que provoca, al revés de lo que ocorre amb les suprarrenals. De tal manera que'l tonus vascular és degut a l'acció contraposanta de dues forces: una constrictora, les càpsules; altra, dilatadora, el tiroides; de llur equilibri i fusió ne vé'l tonus. Si manca o defalleix l'acció del tiroides, les suprarrenals preponderen, i'n vé la vaso-constricció amb edemes, etc.; i si passa recíprocament, prepondera'l tiroides amb vaso-dilatació.

Hi ha un tonus vascular molt làbil que cedeix a la més petita sollicitació tèrmica; la calor de l'atmosfera d'un cinc els provoca cefalalgia; les baixes baromètriques, també. Són cefalalgies acompanyades d'atonía cardi-vascular, per insuficiència suprarrenal, i aquesta, al ensem, dependenta de la insuficiència tiroidea. Així és que la tiroidina les calma per l'activació que determina en les càpsules suprarrenals. Obra la tiroidina aquí com aquests vaso-constrictors intensos, les ruixes fredes entre

ells; de tal manera que hem tingut cefalalgies que invariablement curaben amb l'opoterapia o amb el medi físic citat.

CONCLUSIONS

1.^a La coagulació de la sang és funció de tres factors: del fibrinògen, elaborat pel fetge; del pro-fibrin-ferment resident en leucocits o trombocits, de unes catalases també de procedència hepàtica, i per les sals de calç que'l converteixen en actiu, en fibrin-ferment.

2.^a Totes les lesions que determinen hipofunció de la cèl·lula hepàtica, provoquen al ensemps retràs de la coagulació primer, i quan són destructores, el càncer hepàtic al cap d'elles, minven en grau considerable el fibrinògen, convertint-se la fibrina en massa pulverulenta i disgregada que ha perdut sa viscositat.

3.^a Experimentalment la lesió més alteradora de la coagulació és la lligadura de l'arteria hepàtica; segueix la del coledoc, i la del pedícul hepàtic, i les injeccions alcofòliques en plé parénquima hepàtic. Se provoca acceleració de la coagulació quan se fan manipulacions per a lligar les venes supra-hepàtiques.

4.^a Les neoplasies malignes de qualsevol paratge del còs, que no sia el fetge, estimulen an aquest per a segregar el fibrinògen, i les catalases avivadores del profibrin-ferment, determinant una acceleració de la coagulació, fenòmen de defensa. Quan la glàndula hepàtica està en fallida, quan s'inicia la caquexia neoplàsica, hi ha retràs i'l coàgul és pulverulent i disgregable amb pèrdua de la viscositat.

Lo mateix ocorre amb la pneumonia i pleuresia fibrinosa, en les quals el coàgul arriba a les proporcions màximes, que no muny en alguns cassos ni una gota de serum.

5.^a Les ictericies intenses, quistes hidatídics hepàtics voluminosos i neoplasies, sobretot el càncer també hepàtic, retrasen el temps de coagulació; en cambi no la modifiquen el fetge cardíac, la cirrosi hipertròfica i la colelitiasi, sinó provoca icterícia per obstrucció. El retràs de la coagulació és el fenòmen que més provoquen les lesions de fetge, no actuant en tanta intensitat sobre'l fibrinògen, el qual sòls minva en les neoplasies, sobretot en el càncer.

En quan a les colemies, com a funció hepàtica, són augmentades en les icterícies infectives u obstructives de tota mena, i quiste hidatídic, i minvades en els processos d'inhibició hepàtica, el càncer al cap d'ells.

6.^a En les lligadures dels òrgans del pedícul del fetge, va soltant-se el glucogèn, sense que aquest el retengui.

7.^a Lo mateix ocorre amb els pigments biliars, que al començament són reduïts en urobilina pels teixits, i pel ronyó sobretot; i més tard ja aquest els deixa escapar tal com s'hi presenten.

8.^a L'indigotinúria és manifestació de l'hiperproducció de triptofà, essent-li precis a la pro-tripsina per a provocar la hidròlisi i oxidacions dels polipèptids biurètics, fins a arribar als monopèptids, el concurs de determinades kinases hepàtiques que discorren amb la bilis, guardant un cert paral·lel d'acció amb les enterokinases.

9.^a La placenta té *in vivo* e *in vitro* propietats coagulants de la sang, fortíssimes, que contrarresten al procés de retràs maxims ocasionat amb la lligadura del coledoc.

10.^a Els ovaris presideixen al trofisme articular; l'alteració llur ocasiona les artropaties seques deformants en la hipo o anòvaria de les pubers i menopàusiques. La tonicitat vascular decau en les insuficiències llurs.

11.^a L'intoxicació experimental per l'adrenalina provoca: En els cobais petits: mort ràpida amb paràlisi, tremolor i edema pulmonar sanguini.

En els cobais adults: paresia, tremolor, paràlisi ascendent. Com a intercorrències senyalem les eiàculacions espermàtiques,

En les granotes: el quadre anterior és inconstant, i presentant-s'hi en son lloc, amb una constància que no falla, la reacció midriàsica.

12.^a L'antidot d'aquestes intoxicacions és la estrignina i la secreció testicular.

13.^a L'edema pulmonar dels nefrítics és degut a una autointoxicació per l'adrenalina.

14.^a Les insuficiències suprarrenals ens han proporcionat observacions d'edema pulmonar, singlot idiopàtic, insuficiència del vagus, anulacions d'energies, cefalalgies, meiopràgies fàcils.

15.^a El goll endèmic en qualques valls catalanes tendeix a desaparèixer mitjançant les vies de comunicació. La petita in-

suficiència tiróidea provoca símptomes d'obesitat menopàusica i cefalalgia, que són precisos.

16.^a La tiroides i suprarrenals tenen baix llur custòdia el manteniment del tonus vascular, equilibrant-se llurs funcions: la primera és dilatadora, i les segones constrictores.

Quan aquestes estàn en dèficit aquella prepondera, i recíprocament.