Els factors distròfics del Shock

pel

Dr. August Pi i Suñer

Estudiades pel meu company de ponència, Dr. Domènech i Alsina, les particularitats fisiològiques del *shock traumàtic* (qüestió que ell ha contribuït a aclarir amb recerques importants), jo em limitaré a assenyalar l'aspecte químic i físico-químic del procés i de la seva patogènia.

El *shock* es tradueix essencialment per la hipotensió arterial. En el Setè Congrés de la nostra Associació em fou encarregada la ponència referent a la hipertonia vascular i a la hipertensió. Allà era estudiat el problema en els seus diferents aspectes. Aquell problema, de la hipertensió, és un problema, és un conjunt de problemes, prevalentment fisiològics. Avui el comès és tot altre. Predominen en la gènesi del *shock* alteracions químiques dels plasmes vivents i factors físico-químics.

En efecte, les causes de depressió arterial poden ésser moltes, però no poques independents del *shock*. Faré una sumària enumeració d'algunes de les més importants.

A.—Els reflexos depressors, que actuen amb més o menys intensitat, però constantment, en circumstàncies fisiològiques i en diferents estats de malaltia, i els reflexos càrdio-aòrtics (Cyon), del sinus carotidi auricular (Lainbridge, Hering), respiratoris, abdominals de Goltz, de distensió visceral, del dolor, de l'espasme o l'obstrucció coronària, etc. En aquests casos la hipotensió sol ésser la conseqüència de la disminuïda activitat cardíaca i de la dilatació activa del sistema arterial.

B.—La insuficiència de la despesa cardíaca; bé perquè arribi poca sang al cor, per l'èstasi venós o capil·lar, bé per dificultats en el buidament ventricular, bé per taquicàrdia o bradicàrdia, o per hiposistòlia, per fallida del miocardi.

C.—La hiperpnea, o la excessiva ventilació o respiració amb barreges més riques d'oxigen que l'aire. Coses que concentren la sang en oxigen per sobre de la tensió fisiològica o disminueixen la tensió de l'anhídrid carbònic.

D.—Diferents trastorns endocrins: hipotiroidisme i també alguns casos de Bassedow i altres formes d'hipertiroidisme; la malaltia d'Addison, insuficiència hipofisària, etc.

E.—Les malalties infeccioses en general, si són d'una certa severitat, com observà ja Romberg en 1905.

Però, a més de presentar-se en tots aquests casos, la hipotensió és remarcable en les diferents formes de *shock*. Ella no constitueix la totalitat del procés, sinó una de tantes manifestacions—important certament, i ben visible—d'un conjunt molt complex.

En el *shock* típic es dóna la següent successió de fets: a) Baixa pressió venosa; b) Petita i descendent pressió arterial, pols ràpid i sense tensió, polieritrocitèmia i augment d'hemoglobina en la sang perifèrica, leucocitosi, increment del nitrogen no proteínic en la sang, reducció de la reserva alcalina hemàtica, disminució del sodi sanguini i muscular, metabolisme baix, hipotèrmia, pell freda amb suor fred, agrisada i lleugerament cianòtica, adinàmia profunda, respiració ràpida i superficial, sovint vòmits, angoixa, sensibilitat subnormal, potser inconsciència i també coma. En tal estat, pot arribar-se a la mort per exhauriment progressiu.

Aquest quadre clínic es dóna en el *shock* traumàtic i en diferents intoxicacions per proteïnes o alguns dels seus derivats. Recordem el quadre sindròmic de la intoxicació per algunes ptomaïnes i leucomaïnes descrit per Gautier[1]. Heidenhain[2] assenyalà els efectes de la injecció de peptones, ben característics i semblants als que acabem de recordar com propis del *shock*.

Portier i Richet[3] descobreixen l'anafilàxia: la injecció d'extracte de tentacles d'actínia a gossos que havien rebut dies abans una injecció prèvia del mateix extracte, provoca accidents greus, molt semblants als del *shock*.

Dale i Ladlaw[4] obtenen, per la injecció d'histamina, efectes iguals als de la injecció de peptona. Des d'aquest descobriment s'ha constituït un cos important de doctrina al voltant de la intoxicació histamínica i de les seves relacions amb el *shock*.

La semblança dels símptomes característics de tots aquests estats amb els del *shock* traumàtic fan pensar, naturalment, en la pos-

sible intervenció de determinades substàncies químiques en la producció d'aquell *shock*

Aquest s'ha intentat d'explicar per diferents teories. Ha estat atribuït succesnivament: a la paràlisi vasomotriu (Mitchell, Morehouse i Keen, 1864 [5], Fischer, 1870 [6]; a l'exhauriment nerviós Groeningen, 1875 [7], Warren [8], i sobretot Crile i els seus collaboradors [9] des del 1897); a la inhibició nerviosa (Meltger, 1900 [10]; a l'embòlia gassosa (Groeningen, 1885 [11] i Warthin, 1913 [12]; a trastorns vasomotors diversos (des de Mapother, 1879 [13], fins Malcom, Starling, Erlanger i Gesell [14]; vasoconstricció de les petites artèries i éstasi capillar secundari; a la fatiga suprarenal (Bainbridge i Trevan 1917 [15]; a l'acàpnia i l'acidosi concomitant. (Y. Henderson, 1900 [16]). Cada una d'aquestes teories és parcial, considera alguna de les manifestacions simptomàtiques del *shock,* però cap d'elles constitueix una doctrina totalitària, que expliqui patogènicament el conjunt sindròmic.

Cannon [17], present en el front de guerra francès en 1917, per tal d'estudiar el problema del *shock,* inicia les seves recerques a Bethune i les prosegueix després a Londres en collaboració amb Bayliss [18]. Llavors es constitueix el "comitè per l'estudi del *shock* quirúrgic i problemes connexos" dependent del "Comitè d'investigacions mèdiques" anglo-americà. Aquell Comitè és format, ultra que per Cannon i Bayliss, per Dale, de Londres i Richards, de la Unifersitat de Pensylvània.

De les observacions clíniques i els treballs experimentals pogué aviat deduir-se'n la conclusió de què en el *sock* es produeixen alteracions químiques i pertorbacions físico-químiques que juguen un gran paper en l'aparició dels símptomes i en llur desenvolupament.

L'atrició d'un membre en animals es segueix un temps després —al voltant de vint minuts—de descens de la pressió arterial amb altres manifestacions de *shock*. Cosa que s'evita impedint l'arribada de la sang al círcol general des del punt lesionat, per l'aplicació d'un torniquet, lligadura o ablació dels teixits contundits. D'igual manera, segons ha provat Mc. Iver, si s'estableix una circulació creuada entre dos gossos A i B, i es colpeixen els músculs de la cuixa del gos donador, el gos B, receptor, presenta també fenòmens de *shock*. La injecció de sang o de sèrum de gossos fortament traumotitzats a animals sans, es segueix d'iguals manifestacions.

La clínica ens diu, per altra part, que en casos de grans ferits,

en els que s'havia interromput per torniquet la circulació del membre lesionat, apareix el *shock* i els pacients s'agreugen en el moment en què la circulació és restablerta i normalitzada.

D'això se n'ha de deduir, lògicament, que si no tot el *shock* és químic, les alteracions de la composició o estructura dels humors compten en primer terme entre els factors patogenètics del mateix.

Delbet i Karajonopolus [19] varen veure que els extractes de músculs contundits són altament tòxics i la seva injecció provoca un estat semblant al del *shock*. Cornioley i Kotzareff [20] observaren que l'atrició muscular en cobais i conills és causa de *shock* i pot provocar la mort a les poques hores.

Delbet [21] es pensava que aquestes substàncies tòxiques es produïen per autolisi. Vallè i Bazy [22] han remarcat que aquesta autolisi muscular és massa lenta perquè sigui l'origen d'una toxèmia efectiva: consideren que la gènesi dels agents del *shock* és afavorida per la presència de leucocits, amb llurs diastases, i potser per les bactèries de fermentació.

Com hem dit, Dale i Laidlaw [23] varen demostrar les fortes propietats hipotensores de la histamina. Més tard [24] remarcaren la identitat de la síndroma del *shock* traumàtic i de la simptomatologia de la intoxicació histamínica: les artèries estan contretes, hi ha oligoèmia, augment de concentració globular i fallida de la despesa cardíaca. Cor, artèries i venes contenen poca sang. Emprant, finalment, el mètode del roig vital, pogueren provar que el sistema vascular perd una gran quantitat de líquid. en el budell s'hi troba congestió de les venules i capillars i gran transsudació. Ja Starling [25] havia dit, en 1894, que la peptona acreix la permeabilitat de l'endoteli capillar, i que per aquest fet, una part important del plasma es separa de la sang, sobretot al nivell de l'aparell digestiu. De la qual cosa n'és resultat la concentració hemàtica, en general remarcable. Underhill [26] afirma encara que caracteritza al *shock* més i abans que la hipotensió, la concentració sanguínia.

Des d'aquests treballs s'han vingut considerant la intoxicació histamínica com la representació experimental del *shock*. Sobre aquest punt insisteix en els seus treballs Domènech i Alsina [27] que tanta llum ha portat a la resolució dels problemes del *shock* traumàtic i de la intoxicació histamínica.

Dale [28] remarca l'analogia del *shock* histamínic i de l'anafilàc-

tic. Dale i Ladilaw [29] i Doerr [30] han demostrat que el sistema orgànic més important en la producció del *shock* anafilàctic està constituït també per l'endoteli dels capillars, i Manwaring [31] diu que en la simtomatologia del *shock*, en general, tot altre element patogenètic queda en segon ordre, si se'l compara amb la intervenció dels capillars. Es produeix la dilatació capillaar, sobretot en alguns sistemes, i augmenta la permeabilitat de la paret. Calvary [32] observa en l'anafilàxia del gos un notable augment del fluix de limfa, independentment de les variacions de la pressió arterial. Tork i Vas [33] han vist que en el plasma trassudat s'hi troba un 3 per cent de proteïnes, ço que implica un augment de la permeabilitat vascular. Augment que és atribuït per Lewis i collaboradors [34] a la presència de la que anomenen substància H, probablement la histamina.

La sensibilització anafilàctica afavoreix la fixació dels glòbuls roigs en les parets capillars—en uns òrgans més que en altres—conseqüència de la concentració sanguínia local. En efecte, la injecció de glòbuls de gallina a animals no sensibilitzats ocasiona l'acúmul d'aquests glòbuls en els capillaras de la melsa i del fetge principalment, fins que són destruïts i emportats per la fagocitosi. En canvi, en animals prèviament sensibilitzats, la mateixa injecció estén amb més rapidesa la fixació dels glòbuls roigs a tot el sistema capillar amb predomini dels territoris pulmonars. Hi ha, doncs, una agressió específica de l'agent anafilàctic sobre els capillars, d'igual manera que hi és en el *shock* histamínic.

Altre accident similar està constituït per l'absorció de substàncies procedents de l'obstrucció intestinal, alta especialment. Whipple [35] i els seus collaboradors han demostrat que les substàncies responsables d'apuests fets són proteoses. Delbet [36] remarcà la identitat entre les manifestacions del *shock* i els fenòmens generals de la peritonitis per obstrucció i es pregunta també si una i altra cosa no derivarien, potser, d'una toxèmia. Olivecrona [37] assenyalà les analogies, en gran nombre, entre el *shock* traumàtic i els simptomes circulatoris i generals que caracteritzen l'obstrucció amb peritonitis, i crida l'atenció, especialment, sobre la reducció del volum sanguini.

Els resultats experimentals són idèntics, tant en el cas de què s'oclueixi l'intestí (Githens, Kleiner, Meyer i Meltzer [38], com acudint a la interrupció temporal de la circulació en un lloc qualsevol del cos. Janeway i Ewing[39] i Erlanger[40]). Bayliss i Cannon[41] de-

mostraren que l'oclusió durant una hora dels vaasos del membre posterior és causa, en restablir-se la circulació, d'una caiguda vertical de la pressió sanguínia i Dale [42] observà que tal resposta a l'ingrés de substàncies tòxiques resultants de la necrobiosi inicial dels teixits sense irrigació, és igual a la que ocasiona la intoxicació histamínica.

Fenòmens com els descrits es presenten, així mateix, en les grans cremades. Shreiner i Puesko [43] observen en un malalt a les 24 hores de l'accident 11.880.000 hematíes i 150 per cent d'hemoglobina.

Es dóna, doncs, una característica comuna en tots aquests casos, per altra part tan semblants en llurs manifestacions sindròmiques. La irrupció de certes matèries a la sang és causa de modificacions en la permeabilitat de les parets capillars i, tot seguit, de la difusió anormal del líquid amb la consegüent concentració sanguínia. Es veu si n'és d'important la normalitat dels endotelis capillars amb llur permeabilitat fisiològica pel bon règim de la circulació!

I és just recordar en aquesta avinentesa, com quaranta anys endarrera Jaume Pi i Suñer [44] sostingué ja aquesta tesi en tractar d'explicar-se la gènesi de l'edema.

La química de la sang—química que s'altera ben aviat i fàcilment amb l'èstasi, amb la pèrdua de velocitat de la sang i sota altres influències—condiciona les propietats físico-químiques i fisiològiques dels endotelis capillars. Recíprocament, l'estat d'aquests endotelis decideix de la composició hemàtica, i en especial de la riquesa d'aigua, de la difusió de les sals, del pas de proteïnes i, per tant, de l'estat dels equilibris colloidals en la sang.

Veiem ara si és d'interès l'estudi de les alteracions químiques i físico-químiques de la sang en les diferents formes de *shock*. Però, amb tot, tornem a dir que la química no ho és tot en *shock*. De seguida examinarem amb més detall aquelles alteracions en la composició química de la sang i en la textura físico-quimica de la mateixa. Però anem a contemplar abans el problema en tota la seva extensió.

Que l'ingrés de substàncies toxiques en l'aparell circulatori sigui causa dels fets descrits, no vol dir que la fallida circulatòria, d'origen perifèric o cardíac, no pugui tenir altres orígens concur-

rentment. Aquí, com sempre, ens trobem amb la mancomunitat d'acció dels factors humorals i nerviosos. En començar aquest recompte, ja hem recordat, a posta, com són de diferents i en gran nombre els factors de depressió circulatòria, entre aquests factors, s'hi troben influències nervioses importants i en bon nombre.

Per això, en el *shock,* és possible de distingir una fase primària i altra secundària. Com diu el propi Cannon[45] l'origen del *shock* primitiu—fenòmens immediats al trauma—ha d'ésser atribuïda a disturbis del sistema nerviós. El *shock* pròpiament dit—que és el *shock* secundari—ja hem vist que no s'explica ni per la inhibició, ni per l'exhauriment nerviós, ni per la relaxació directa o reflexa dels vasos, que s'observa en l'estat sincopal. Però tal com remarca Cowell [46], la lipotímia, el desmai, el collapse no són infreqüents després d'un fort traumatisme. Vincent[47], en particular, ha descrit casos d'aquesta mena: ferits que presentaven marcada hipotensió arterial—fins a pressions sistòliques de 60 mm. Hg—i que, passats tres quarts o una hora, han normalitzat espontàniament la circulació.

Les influències tòxiques no han d'ésser, doncs, les úniques que iniciïn l'estat de *shock*. Es clar que s'observen casos freqüents en els que el *shock* s'ha produït després de permetre l'arribada a la sang de productes que arriben del territori traumatitzat—casos que hem recordat del torniquet que s'aflluixa—però n'hi ha d'altres en els quals el ferit es troba ja en plena depressió, immediatament després de l'accident.

En primer lloc, és complicació no insòlita l'hemorràgia; és possible la privació per un temps d'aigua i menjar després d'una ferida, sobretot en la guerra; també l'aparició de suors profusos amb la corresponent deshidratació; l'exposició al fred; l'angoixa de creure's abandonat i perdut en el camp de batalla; la commoció psíquica. Tots aquests elements podran ésser motiu d'hipotensió i de fallida circulatòria, d'exhauriment nerviós. D'aquest conjunt de fets fisiològics en resultaran potser fenòmens secundaris que afaviriran més tard l'establiment del *shock* autèntic, del *shock* químic, del *shock* secundari.

De la disminució de la pressió arterial, hipotensió sostinguda prou temps, en podrà derivar la baixa de l'activitat metabòlica total i d'aquesta en resultarà, potser, hipotèrmia, possiblement fins a xifres perilloses. El metabolisme deprimit vol dir deficient distribució

d'oxigen als teixits, els quals seran aixi pertorbats per l'asfíxia local, el teixit nerviós especialment. Tot això serà causa de l'elaboració dels factors químics específics del *shock*, amb la relaxació capillar característica i les alteracions de l'endoteli. Per aquest camí indirecte serà possible d'arribar també al *shock* autèntic, tot i que, en alguns casos, no s'hagin produït grans traumatismes. Conseqüència de la formació de cercles viciosos patològics en el sentit de Hurry[48] que portaran a una agravació progressiva, si és que no poden ésser corregits a temps, trencant la cadena.

D'aquestes premises s'ha de concloure que la manera d'arribar al shock *no és única, encara que sigui única la patogènia. El procés és complexe i hi ha moltes maneres d'arribar a les greus complicacions que aquell suposa.*

Exposats aquests antecedents generals inexcusables, ens ocuparem ara d'allò que ens ha estat encarregat concretament: els factors distròfics del *shock*, les alteracions del mitjà intern i intermediari, i de la permeabilitat capillar, les alteracions de l'equilibri colloidal i del metabolisme local i general i llur paper en la gènesi del *shock*.

Hi ha algunes característiques ben comprovades de la química de la sang en el *shock* traumàtic.

En primer lloc, en la sang total s'hi troba augment de matèria sòlida a conseqüència de la concentració globular (Hashimoto[49]). Aquesta concentració hemàtica fou demostrada per Dale i Laidlaw[50] en el *shock* histamínic i per Keith[51] emprant el roig vital. Les investigacions experimentals d'Erlanger, Meek i Gasser[52] proven que, en efecte, la pèrdua de plasma a través de la paret capillar, amb la corresponent concentració dels corpuscles, és, en el *shock* traumàtic, la causa de la reducció del volum sanguini, és comprèn que la hiperglobúlia s'estengui a tota la sang, però que sigui particularment remarcable en els capillars. Poden trobar-se en aquests casos xifres de 7 i 8 milions d'hematies en la sang capillar i són freqüents els 6 milions en la venosa. En un cas de *shock* per cremada, Schrein i Puesko[53] ja hem vist que comptaren xifres elevadíssimes.

Aquesta concentració, que es comprova també a l'hematocrit, és motiu de la corresponent elevació de la quantitat d'hemoglobina i de la totalitat de matèries sòlides que hem assenyalat trobar-se en la sang total dels pacients de *shock*. Aquelles matèries sòlides po-

den passar des de 20 fins a 50 per cent i l'hemoglobina assolir fins 200 per cent vegades superiors als normals.

Amb relació amb aquests fets, puja la viscositat sanguínia. Bence[54] obté, quan la peliglobúlia arriba a 8-9 milions, xifres de viscositat quatre vegades més grans que les normals. Aquesta acrescuda viscositat, amb l'augment corresponent de la fricció interna tot seguit que els glòbuls rojos arriben a una certa concentració, afavoreix l'estacament capil·lar i comporta noves dificultats a la circulació perifèrica.

El plasma, en canvi, no es concentra. Gasser, Erlanger i Meek han mostrat que en el *shok* experimental el contingut de pròtids del plasma no varia sensiblement. Feldberg i Schilf[55] diuen que més aviat es pot observar una lleugera dilució plasmàtica, deguda a la pèrdua de proteïnes de la sang que difundeixen a través de la paret dels capil·lars (Blalochk[56]).

La reducció del volum hemàtic és causa principal de la reducció de la despesa cardíaca, que, en el *shock*, pot arribar a ésser sols de 60 per cent, degut a la deficiència del retorn venós.

Després d'un traumatisme important, sol observar-se augment del nitrogen residual i del nitrogen urèic de la sang, segons demostraren Duval i Grigaaut[57]. La hiperazotèmia no proteínica creix lentament primer, sol arribar al seu màxim al segon dia i després tendeix a retornar a les xifres normals. En el *shock* l'augment de N no proteínic és encara més gran i algunes vegades assoleix el doble dels valors fisiològics. En el *shock* experimental, Aub i Wu[58] també observaren, especialment tenint en compte la reducció de la totalitat del metabolisme.

Entre els components nitrogenats de la sang que més augmentats s'hi compta la creatina, sens dubte, a conseqüència de l'autolisi muscular. També és possible que l'increment del N residual sigui resultat de la insuficiència hepàtica, ha mostrat l'existència d'imatges histològiques de degeneració hepàtica consecutives, potser, a la toxèmia per substàncies nitrogenades.

També en el *shock* histamínic puja el N residual hemàtic. Tres a cinc hores després de la injecció s'arriba al màxim. I el mateix passa en la intoxicació per l'oclusió intestinal alta, segons ha vist Hashimoto[59]. Puja igualment l'urea (Hiller, Toni[60] i Gerli[61]. En canvi, el N amínic i peptídic quasi no es modifica. Wipple[62] ha observat el mateix en l'oclusió intestinal experimental.

En l'orina l'eliminació d'urea és baixa al principi, i va creixent més tard, de mica en mica. Mestrezat[63], ha vist que l'indositat nitrogenat és alt. Hi ha, amb tot, retenció nitrogenada per disminuïda eliminació renal i per augment del metabolisme protèic. Aquest augment, que contrasta amb el dèficit del metabolisme general és degut, segurament, a l'estat de *shock* mateix, o potser a l'ingrés de productes de l'autolisi dels teixits traumatitzats. A més, per explicar la mala elaboració de la molècula protèica, hi ha que comptar amb la insuficiència hepàtica.

En el *shock* experimental s'observa sovint hiperglucèmia (Aub i Wu[64], que s'esvaeix ràpidament d'igual manera que en el *shock* anafilàctic. Resultat d'aquesta hiperglucèmia pot ésser la glucosúria, que Thannäuser[65] ha ensenyat algunes vegades. La injecció d'histamina provoca una descàrrega d'adrenalina (Molinelli[66]). Però la hiperglucèmia del *shock* es produeix tot i no haver-hi hiperadrenalinèmia, com ho prova l'aparició de la mateixa hiperglucèmia després de l'extirpació de les suprarenals o de la secció dels esplàcnics. Tampoc els vagues influeixen, almenys exclusivament, en aquests fets. La hiperglucèmia depèn aquí d'una acrescuda glucogenolisi hepàtica essencial independent autòctona (Amelio[67]).

En el *shock* traumàtic augmenta, així mateix, l'àcid làctic en la sang i en el múscul, perquè està pertorbada la síntesi del glucogen amb disminució del consum d'oxigen per part del múscul. Zunz i La Barre[68] han observat igual cosa en el *shock* anafilàctic.

El colesterol disminueix en la sang si es donen petites injeccions d'histamina, efecte que es pot evitar mitjançant l'exclusió del fetge. Fortes injeccions subcutànies o intravenoses augmenten fugisserament la colesterolèmia. Apart d'aquests fets, i del transport de greixos mal emulsionats per la sang, que hem vist que poden produir embòlies, no es coneixen bé, encara, altres alteracions en el metabolisme i comerç dels lípids en el *shock*.

Els canvis més importants de la composicifi sanguínia són els que afecten a l'equilibri àcido-bàsic i, per això, a la crasi mineral.

Yandell Henderson[69] mostrà el fet, ben lògic, de què, en absència d'oxigen, els teixits s'acidifiquen. Zilleson[70] havia vist en 1891 que s'acumula àcid làctic en els músculs i fetge dels animals tot seguit que l'arribada de la sang es troba dificultada. Araki[71] veia que, en conills i gossos, apareixien quantitats importants d'àcid làctic en l'orina quan els animals respiraven atmosferes pobres

en oxigen o bé eren intoxicats pel CO. Irisawa [71] bis, trobà que la lactacidèmia creix, proporcionalment a la falta d'oxigen. I en el cas del metabolisme muscular, no cal sinó remarcar la importància del descobriment de Fletchter i Hopkins [72] de l'acumulació d'àcid làctic en el múscul en activitat i, sobretot, en condicions d'anaerobiosi. Crile [73] vegé que aquesta acidèmia es presenta també en diferents estats morbosos i especialment en el *shock*. Wright [74] observa, en relació amb tot això, la disminució de l'alcalinitat titrimètrica del sèrum sanguini en el *shock*.

Cannon [75] determina en ferits de *shock* la reserva alcalina de la sang, emprant el mètode de Van Slyke. Entre 46 casos, en troba sis amb reserva alcalina corresponent a la fixació de 59-50 volums per cent de CO_2: 26 amb 49-40; 8 amb 39-30 i 6 amb 21-20. Les xifres, com es veu, són en general, molt baixes i en alguns casos veritablement extraordinàries. Cannon observà, per altra part, el paral·lelisme entre el descens de la reserva alcalina i el de la pressió arterial.

En relació amb aquests fets, es produeixen les variacions de la concentració d'hidrogenions. El descens de la reserva alcalina per sota de 35 c. c. correspon a un Ph que ja depassa la neutralitat i entra en l'acidesa autèntica. Molt abans d'això, el Ph correspon a estats d'acidosi clínica més o menys marcada. En el *shock* baixa en general el Ph fins a extrems considerables.

Delohghe, Fonseca i Carvalho [76] han comprovat que petites injeccions d'histamina augmenten lleugerament l'alcalinitat de la sang, fan pujar el Ph, la reserva alcalina i, congrüentment, el contingut de bicarbonat sòdic en la sang. Cosa que depèn, sens dubte, de l'increment de secreció de suc gàstric àcid. En canvi, per injeccions masives, intravenoses o subcutànies, disminueix fortament el Ph.

Goltwitzer i Meier [77] igualment en el *shock* histamínic en el conill, han vist baixar la capacitat fixadora de la sang respecte del CO_2. Domènech i Alsina i Raventós [78] han trobat xifres de reserva alcalina molt petites també en el *shock* histamínic del gos. Hiller i Body [79] han observat el mateix en els *shocks* peptònic i anafilàctic.

El descens de la reserva alcalina implica la disminució del CO_2 alveolar, per hiperventilació i, així, quan aquella reserva arriba a baixar fins per sota de 35-40 c. c. es produeixi la hipernea, com ensenyaren Caldwell i Cleveland [80]. Cannon [81] remarca la relació

constant entre el descens de la reserva alcalina i la freqüència respiratòria en el *shock*. Els centres respiratoris senten canvis mínims en la concentració d'H en el mitjà intern, amb molta més sensibilitat i precisió que el nostre millor aparellatge físic i químic. De seguida que el Ph sanguini tendeix a decréixer, la ventilació s'exagera més eliminant CO_2 per l'espiració i la tensió d'aquest CO_2 alveolar és, doncs, funció de la quantitat de CO_2H_2 en la sang arterial i, per tant, s'oposa a la concentració d'H. Per aquest mecanisme és compensada per la respiració, per la ventilació incrementada, la tendència a l'acidèmia.

Sols en els casos d'acidosi remarcable, la ventilació ha d'ésser prou forçada perquè s'aprecii directament, i en fi, en els casos extrems, la hiperpnea pot arribar a fer-se violenta, per exemple, respiració de Kussmaul en el coma diabètic

Resultat de tot això que venim dient, és que en el *shock* es troba dismiuèda la tensió del CO_2 en l'aire alveolar, proporcionalment a les variacions del Ph i de la reserva alcalina.

Hi ha diferents hipòtesis que pretenen explicar aquests fets. En primer lloc, l'anormal formació de catabòlits àcids per una arribada insuficient d'oxígen als teixits. Les dificultats circulatòries, l'èstasi, l'aglutinació i agrumollament dels hematies al nivell dels capillars serien causa de l'asfíxia tissular, que, a la vegada, ajudaria a aquestes dificultats circulatòrias intensificant l'èstasi sota l'acció del H acumulat i ajudaria a la pèrdua plasmàtica, causa de la concentració sanguínia i de l'adhesivitat anormal dels glòbuls rojos. Després de Cannon, Mc. Ellroy [82], Guttmé [83], Erlanger, Gasser i Gesell[84], han comprovat que la caiguda de la pressió arterial i la disminució de la reserva alcalina són paral·leles. Macleod [85] demostra que en els períodes terminals del shock amb tensió arterial molt baixa, augmenta l'àcid làctic de la sang, cosa que ell atribueix a l'anoxèmia. Aquesta anoxèmia causaria el decretament del metabolisme en el shock, segons afirmen Henderson, Prince y Haggard [86]. Aub considera que aquesta disminució del metabolisme basal és conseqüència del descens de la pressió arterial. Però hi ha encara alguna cosa més que això, i ho demostra el fet de què en l'hemorràgia, sense shock, la baixa del metabolisme basal és menys marcada.

En el shock disminueix considerablement l'oxigen de la sang venosa ja abans de què la pressió caigui. Aquesta deficiència d'oxi-

gen ocasiona més tard la dilatació capillar. Krogh [87] ha demostrat que la concentració relativa de H. en els teixits és l'excitant específic de la dilatació capillar. I aquesta dificulta encara l'arribada de l'oxigen. Assistim amb això, una vegada més, a la producció d'un cercle viciós fatal. L'anoxèmia obstaculitza la circulació i aquests obstacles contribueixen a l'anoxèmia.

Altra hipòtesi és la de l'acàpnia, ja recordada entre aquelles per les quals s'ha intentat d'explicar la totalitat del shock. La hiperpnea seria primària i, a conseqüència d'ella, es produïria alcalosi i com a reacció compensadora, la pèrdua dels alcalis fixos, del Na en particular. Es sabut que Henderson i Haggard [88] han descobert que si es força la inspiració en un animal o a una persona, es produeixen fenòmens patològics, que àdhuc poden portar fins a la mort. En baixar el contingut de CO_2 sanguini i ascendir excessivament el pH, baixa correlativament la pressió arterial. Iguals efectes es produeixen si es respira aire massa pobre en CO_2. Passa el mateix si és deficient l'ajustació d'oxigen. Això és causa d'acceleració i d'augmentada profunditat respiratòria, d'exagerada ventilació amb la baixa corresponent de la tensió del CO_2 alveolar. Disminueix el CO_3H_2 sanguini, i, paral·lelament, el bicarbonat i els altres esmorteïdors alcalins de la sang. En el shock, però, no s'ha demostrat l'existència de la hiperpnea primària i en cap moment l'alcalosi. La respiració artificial amb barreges gassoses adequades no impideix l'aparició del shock Es pot afirmar, doncs, que el punt de partida dels shock no és respiratori.

I si, en efecte, en el shock baixa el sodi sanguini, això és degut a altres causes. S'ha pensat que el sodi fos eliminat en quantitat sobrenormal del ronyó o bé per una extraordinària secreció pancreàtica. Petow pensà en una influència directa: diu que l'addició de 0,001 d'histamina a 50 c.c. de sang *in vitro* disminueix en aquesta sang la capacitat de fixar CO_2.

Les investigacions de Domènec Alsina han aclarit aquests problemes. En primer lloc ha insistit en què la disminució del volum sanguini no és conseqüència d'una pèrdua uniforme dels components del plasma, ja que es produeixen en la sang variacions notables en la seva composició, cosa que no succeiria si el plasma passés homogèniament per la paret capillar. En el shock histamínic el Cl, no baixa (Hashimoto [89], Domènech, Motta [90], Gerli [91], Schilf) dels quals n'hem de dedudir que el clor i l'aigua s'eliminarien des dels

capillars en la mateixa proporció. En canvi, el sodi minva extraordinàriament. El sodi sanguini baixa a vegades fins a la meitat de les xifres normals en el shock histamínic (Domènech i Alsina i Raventós [92]).

L'eliminació d'aigua i cossos que l'acompanyen des de la sang a través de la paret capillar, es fa sobretot a la cavitat digestiva del budell, pel predomini de la congestió de l'àrea esplàcnica. Domènech i Alsina [93] ha vist en els nostres gossos en shock histamínic l'extraordinari contingut de líquid en el tractus intestinal; ha fet la mateixa observació en malalts en shock i en l'oclusió intestinal amb peritonitis. Aquesta pèrdua de sodi sanguini té lloc al nivell del tub digestiu. Després de la seva total extirpació, ja les injeccions d'histamina no es segueixen de disminució del sodi sanguini, segons han observat Domènech i Alsina i Raventós [94]. Cosa, però, que no impedeix l'aparició de l'acidèmia amb baixa de la reserva alcalina. La pèrdua de l'alcalí fix no és, doncs, la sola causa del descens del Ph sanguini. L'acidosi tissular hi juga, sens dubte, un paper important.

L'extirpació total digestiva evita també la concentració globular en la intoxicació histamínica (Domènech i Alsina i Raventós [95]).

El decrement del sodi en el shock contrasta amb el lleuger augment del potasi, observat per Kuschinski [96], en el plasma i sèrum sobretot de la vena porta, i un xic menys de la jugular. El calci augmenta així mateix, però molt poc, en el plasma i menys encara en la sang total. El mateix es veu en el shock anafilàctic.

El clor ja hem dit que no varia en el shock, segons han provat Hashimoto [97] i Domènech i Alsina [98]. Si Drake i Tisdall [99] han vist la disminució del clor plasmàtic després d'algunes hores—fins a vint-i-quatre — de mantenir la intoxicació histamínica, aquest cas experimental no és comparable al del shock traumàtic, les dosis d'histamina injectada són molt altes, fins 360 milligrams i el clor baixà en aquell cas de 377 a 334 milligrams per cent. A més no hi ha cap relació entre la baixa del clor i el grau de la intoxicació. Per altra part i en l'home, Motta[100] i Gerli[101] no observen cap variació del clor hemàtic després de la injecció d'histamina. En canvi, descendeix visiblement el clor en el teixit muscular.

És curiós de remarcar que en l'oclusió intestinal alta, que s'acompanya de fenòmens de shock, varia la quantitat del clor sanguini i la reserva alcalina, segons sigui l'altura de l'oclusió. Mc.

Cann [100] assenyala un augment de la reserva alcalina en l'oclusió intestinal. Mc. Callum, Litz, Vermilye, Legget i Boas [101] trobem una caiguda molt marcada del clor sanguini en l'oclusió experimental al nivell del pílor. Haden i Orr [102], en un gran nombre de treballs, sostenen la importància que té en la clínica la minva de clorurs en la sang i aconsellen com a mitjà terapèutic la injecció de solucions hipertòniques de NaCl. Domènech i Alsina i Raventós [103] han estudiat la influència de l'oclusió intestinal sobre aquests fets i tenint en compte l'altura de l'oclusió. Estudien les variacions del clor i sodi i de la reserva alcalina sanguínia. L'oclusió alta fa baixar la quantitat de clorurs i augmenta la reserva alcalina; però l'oclusió al final de l'ílion provoca el descens del clor sense variació ostensible de la reserva alcalina. La lligadura de l'esòfag impedint el vòmit, evita la baixa del clor hemàtic i l'augment de la reserva alcalina propis de l'obstrucció alta. El sodi augmenta lleugerament en la sang en l'oclusió baixa i considerablement en l'alta. Haden Orr [104] ja havien observat un petit augment del sodi en l'obstrucció intestinal, sense marcar diferències segons l'altura de l'oclusió. A més, la desvacularització d'un tros de budell dóna lloc a canvis hemàtics que corresponen a l'oclusió al nivell del tros desvascularitzat (Domènech i Alsina [105]).

Tots aquests fets demostren la importància de les secrecions digestives i de llurs pertorbacions sobre el contingut de clor i sodi de la sang, i la ressonància d'això sobre l'equilibri àcido-bàsic de la sang mateixa. Recordem només com, normalment, la secreció gàstrica augmenta el Ph sanguini, i la pancreàtica el deprimeix. El consum d'àcid o d'alcalí per part de les glàndules gàstriques i del pàncrees transcendeix sempre al medi intern i a la totalitat de l'organisme. Per això, és ben comprensible que greus alteracions patològiques de l'aparell digestiu influeixin sobre el contingut dels ions respectius en el plasmes i donin un caràcter químic especial a aquells trastorns, fins independentment dels fenòmens de shock.

El shock, però, ens mostra com a condició essencial la disminució constant del sodi i de la reserva alcalina. Disminucions, la una i l'altra, que precedeixen segurament de pertorbacions metabòliques dels teixits lesionats i de les dificultats de la respiració interna per l'èxtasi capillar; pertorbacions que influeixen, després, sobre la resta de l'organisme i que no són fàcilment compensades, entre altres motius, per la mateixa pèrdua, concomitant, de sodi, difun-

dit dels capillars i sobretot dels capillars intestinals. Ara ens explicarem perquè la característica química del shock sigui la tendència a l'acidèmia de diferent procedència, la baixa del sodi i la disminució de la reserva alcalina.

Aquestes alteracions de l'equilibri àcido-bàsic són causa, s'acompanyen contemporàniament, o bé resulten d'una sèrie d'altres fenòmens que ens escau d'examinar.

Insistim en què el més significatiu de tots aquests fenòmens és l'èxtasi capillar. En condicions fisiològiques i en la major part dels teixits la paret és pràcticament impermeable — de tan poc permeable com és a les proteïnes—. Però la permeabilitat de la paret capillar no és invariable: en certs casos, i en certs llocs, i en certs moments disminueix la permeabilitat i augmenta la pressió osmòtica de la sang continguda i, en canvi, localment i general i sota diferents influències, la permeabilitat augmenta, i com a resultat, baixa la pressió osmòtica intracapillar. Landis [106] ha provat que la permeabilitat d'un capillar pot acréixer-se fins a set vegades el qual és normal. Starling [107], ja en 1894, amb les seves recerques sobre la formació de la limfa, va veure que la difusió capillar no és constant. Per altra part, la permeabilitat de l'endoteli no és la mateixa en tots els òrgans: en el fetge, per exemple, es veuen les xifres més altes. Manwaring i collaboradors [108] han demostrat per experiments de perfusió en òrgans isolats, que en el shock peptònic, els capillars hepàtics es fan particularment permeables, motiu de la concentració de la sang en el seu interior, de l'aglutinació dels glòbuls roigs i, secundàriament, l'èxtasi de venes i capillars de l'estómac, budell i melsa, amb les alteracions correlatives de l'endoteli. En el shock anafilàctic creix la permeabilitat capillar, en diversos òrgans (sobretot fetge, budell, pulmó), dels animals sensibilitzats i sota l'acció desencadenant de l'antigen (sèrum heteròleg). Com es comprèn, l'increment de la permeabilitat no és uniforme davant de les diverses substàncies, presents en el plasma, naturalment o accidental, i varia també segons siguin les causes de l'alteració de l'epiteli. Vegi's els treballs de Petersen, Levinson i Hugies [109] i de Schmidt, Paul i Borth [110].

La falta d'oxigen i la congrüent concentració del ió H' és causa — com ja sabem — de dilatació capillar i d'aumentada permeabilitat. En el tan conegut llibre de Krogh [111] s'hi troben explicades les seves investigacions sobre aquest tema de tant d'interès, la qual

cosa ens permet d'evitar nova insistència sobre l'assumpte, i més si tenim en compte que aquest va ésser ja comentat en la nostra ponència sobre la hipertensió arterial corresponent al Setè Congrés de Metges de Llengua Catalana.

La pressió sanguínia dins els capillars és molt baixa. Això fou remarcat per Bayliss [112]. Tot augment en aquesta pressió capillar porta amb si un augment proporcional del fluix limfàtic en l'òrgan corresponent i, llavors, la composició de la limfa s'acosta a la del plasma sanguini, fins a tal punt que es pot afirmar que en tals casos la paret capillar arriba a fer-se permeable a tots els colloides plasmàtics. Sempre, però, la filtració dels colloides es fa més lentament que la dels electròlits i per això, la limfa és normalment més diluïda que el plasma. Però tampoc ni tots els colloides ni tots els electròlits filtren de la mateixa manera ni amb la mateixa velocitat.

La pressió osmòtica dels colloides retinguts s'oposa en part a la pressió de la sang dins dels capillars, per la qual cosa és necessari que aquesta pressió sigui sempre superior a l'osmòtica, que actua en sentit contrari. Sols així és possible la filtració excèntrica. Starling [113] provà que existeix una relació quantitativa entre la pressió sanguínia i la filtració si és que es manté constant la pressió osmòtica, i que amb aquestes variacions es produeixen simultàniament variacions en la permeabilitat de l'endoteli. Per això la limfa que s'elabora en tals condicions conté una major quantitat de principis dissolts, particularment de proteïnes, que la limfa que es forma en condicions normals.

D'igual manera que hi ha diferències entre la permeabilitat dels capillars segons els moments, hi ha diferències també de permeabilitat entre els capillars de diferents òrgans, i dins d'un mateix organ, la permeabilitat variarà segons siguin les condicions fisiològiques, normals o morboses. Els casos de l'edema, dels transsudats i exsudats serosos, de la inflamació, són característiques, i ben coneguts des de Conheim [114] i estudiats, últimament, per Török.

La dilatació capillar, l'èxtasi, l'atur de la sang, amb la consegüent asfíxia local, constitueix una de les causes més eficients de l'augment de la permeabilitat capillar. Aquest increment és de diferent naturalesa que el que resulta de la puja de la pressió intracapillar i, així, la composició del filtrat és diferent. Són fàcils de seguir en el mesenteri de la granota els efectes d'una solució con-

centrada d'uretan sobre la circulació capillar. Les arterioles no canvien, o bé més aviat s'estrenyen lleugerament, i, en contraposició, els capillars es dilaten més cada vegada. La sang no passa d'ells a les venes o hi arriba en molt petita quantitat; la sang, al mateix temps, s'espesseix progressivament; els glòbuls roigs s'aglutinen, formant grumolls compactes en els extrems dels capillars que llinden amb les venes; aquests grumolls van allargant-se amb els hematies nou arribats, formen columnes que s'estenen més cada vegada per l'acumulació dels glòbuls roigs. Es veu com el plasma abandona la sang, i deixen els hematies en sec. El plasma totalment, amb tots els seus colloides, han filtrat a través de l'endoteli capillar.

Aquesta filtració es fa difundint el plasma pel protoplasma de la cèllula, no pels interticis endotelials. Això es demostra injectant a la granota a la qual s'ha aplicat l'uretan, tinta xinesa. Aquesta tinta està constituïda per partícules submicròniques de 0'2 de diàmetre en suspensió en l'aigua. Malgrat la seva extremada petitesa, aquestes partícules són retingudes per l'endoteli de la paret capillar. Filtra, doncs, el plasma amb els colloides, però no passen les partícules inertes: es tracta d'un fenomen físico-químic de difusió específica, no d'un fenomen mecànic de sedàs.

L'uretan no produeix aquests canvis per una acció específica, sinó provocant la dilatació dels capillars. Qualsevol que sigui el mitjà pel qual s'aconsegueixi l'èxtasi capillar, les alteracions en la permeabilitat de la paret en seran la conseqüència. Diguem, amb tot, que no és tampoc la sola dilatació la causa de l'augment de permeabilitat. Landis ha ensenyat que no existeix un paral·lelisme absolut entre la dilatació del vas i la permeabilització.

Per altra part, Ebbecke [115] i Parrisius [116] han descrit casos d'urticària fictícia en els quals el més petit estímul mecànic era causa d'edema local en la pell sense hiperèmia, sense vasodilatació capillar cutània. Carrier, però, en el laboratori de Krogh, ha vist en aquest cas una certa dilatació, per capillaroscòpia.

Sembla ésser necessària per a la dilatació un factor químic; en estat natural la intervenció d'alguna substància que resultaria del recanvi cellular i que es formaria potser pel propi procés de l'excitació, segons opinen Hoff i Leuwer [117].

Es cert, en efecte, que l'èxtasi que segueix als influxos nerviosos vasomotors modifica la permeabilitat dels capillars. Brück [118],

per exemple, ha pogut provar que l'excitació del glossofaringi en la granota s'acompanya de dilatació capillar en el territori corresponent i d'edema de la llengua. Encara, cal recordar el cas de l'herpes zoster, amb les seves butllofes per la irritació dels ganglis espinals del nervi intercostal afectat. També hem de citar les recerques d'Ebbeckc i collaboradors [119] sobre la irritació mecànica i la seva acció directa o per reflexos axònics, però és probable que això esdevingui per la producció d'agents químics que modifiquen la permeabilitat capillar.

Són moltes les substàncies que influeixen sobre aquesta permeabilitat. Hess i Müller [120] demostraren que, per injeccions subcutànies de certes diamines (toluilendiamina), es pot produir hidropesia, resultat d'una augmentada permeabilitat sense èxtasi. L'arsènic, segons Freund [121], és també un important element de permeabilització, igualment que el fosgen (Laqueur i Magnus[123]). El calci, en canvi, disminueix la permeabilitat. Chiari i Tanuschke [124] ja havien observat que l'administració *per os* de calci mimva l'exsudació en les inflamacions seroses, per exemple, Rosenow [124] vegé que les sals de calci endarrereixen l'absorció de certs colorants injectats intersticialment i en la cambra anterior de l'ull, d'igual manera que disminueix l'edema pulmonar en la intoxicació pel fosgen (Laqueur i Magnus). Sembla, doncs, que el calci exerceix una acció minorativa sobre la permeabilitat dels endotelis capillars, en oposició a les altres substàncies permeabilitzants. La permeabilitat capillar es trobaria subjecte a influències contràries, entre les que predominarien les de naturalesa química. Ja veurem també com directament o indirecta — a través d'actes químics — varien certes inervacions la permeabilitat capillar.

Aquestes variacions en la permeabilitat dels capillars no són prou, d'ordinari per arribar a detenir la circulació perifèrica en algun determinat organ. Però en el cas de què assoleixin un grau suficient que arribi a destruir l'equilibri fisiològic entre filtració i retenció osmòtica llavors podrà succeir que escapi dels vasos prou quantitat de plasma, que s'inundin el teixit perivascular o les cavitats dels òrgans corresponents — sobretot cavitats digestives — i que la sang es quedi pràcticament sense plasma. Això és el que passa en el cas del shock i també per la intoxicació histamínica, com provaren Dale i Richards [126].

Per l'aplicació local de solucions diluïdes d'histamina, al cap

de 10-20 segons s'observa ja la dilatació capillar; després de dos minuts s'ha format un edema considerable.

Krogh, reprenent recerques de Schulemann [127], ha vist que la velocitat a què travessen les parets endotelials certes substàncies és proporcional al grau de difusió respectiu en el gel de gelatina. Els millors resultats els obtinguts amb el roig vital brillant i amb el blau de Chicago, que, en els capillars de la llengua i de la membrana interdigital de la granota, difundeixen lentament en condicions fisiològiques. Si, en canvi, es produeix una dilatació capillar, es veu clarament el pas del color al voltant d'aquells capillars. El midó soluble, amb grànuls de 5 γγ és retingut pels capillars en estat fisiològic, i difundeix en dilatar-se aquells capillars, cosa que no fa la tinta xinesa, amb grànuls de 200 γγ

Per a mantenir normal la permeabilitat de l'endoteli és necessari que l'animal segueixi en vida, com vegé ja Magnus [128] en 1890. Tots els tòxics que alteren la paret capillar (arsènic, fòsfor, diàmines aromàtiques (Hess i H. Müller) augmenten, tal com hem vist, la permeabilitat d'aquella.

En relació amb tot això, s'explica que en diferents trastorns patològics hi hagi increment de la permeabilitat amb la consegüent transsudació de plasma. Això succeeix en la urticària, que pot provenir d'influències nervioses, o de factors tòxics diversos (anafilàxia, Biedl i Kraus [129], o també d'estimulacions locals, en la inflamació, on, com hem vist i és ben sabut, de bona hora apareix l'èxtasi capillar; en l'edema corrent i en l'absorció del mateix; en l'edema angioneuròtic; en l'absorció del líquid de les bues que es produeixen per la injecció intradèrmica de líquids diversos (intervenció de la histamina (Lewis [130]) i del factor. T. de Duran Reynals [131], en el shock, etc.

Les variacions de la permeabilitat depenen de la modificació dels colloides cellulars endotelials, modificació que fa variar l'índex de difusió en ells de diferents substàncies.

Aquesta propietat difusora no és constant, canvia sota l'imperi de les variables condicions fisiològiques. Es sabut com freqüentment, en diferents actes funcionals es passa de l'estat de gel al de sol i viceversa i es donen seguides modificacions de la viscositat i de la tensió superficial. En tots aquests processos hi tenen la seva intervenció decidida el joc de les cargues elèctriques i els apartaments, més o menys considerables del punt isoelèctric de les cor-

responents miceles colloïdals, les variacions de la tensió superficial, etc. D'aquesta complicació de fenòmens n'és mostra característica el que succeeix en la contracció i la relaxació muscular.

Però en els colloides dels capillars es veu una cosa semblant. L'estructura semisòlida, semblant a un gel, de les parets capillars, diu Abramson [132], és un sistema mecànic complex. El citoplasma de les cèllules endotelials està constituït sobretot, per proteïnes. El fet de què els capillars puguin canviar el seu diàmetre, això és dilatar-se i contraure's tan fàcilment, indica que les proteïnes de les cèllules endotelials es troben en un estat de gel plàstic. El fet, per altra banda, de què un leucocit pugui passar a través de la paret ens dóna l'evidència de què, en certs moments i en determinades circumstàncies, la paret és suficientment tova i homogènia per tal de permetre l'emigració leucocitària.

Es ben conegut que "injúries" mecàniques decreixen la rigidesa de les solucions colloïdals i gels. Aquest procés consisteix en una transformació gel-sol reversible. Freundlich i els seus collabboradors [133] han estudiat alguns dels factors que tenen influència sobre la velocitat de la regelificació de gels inorgànics l'estructura de tals gels ha estat destruïda temporalment per mitjans mecànics, com l'agitació o la compressió. Freundlich [134] ha proposat la paraula *tixotròpia* per tal de designar aquest canvi gel-sol. Era de molt interès d'estudiar si una proteïna pot així mateix presentar la tixotròpia, senzillament per l'agitació o bé per altres mitjans mecànics. Cosa que fou tot seguit fàcil de demostrar per solucions de gelatina i altres colloides orgànics. Sembla que són moltes les causes de modificació de l'estructura, d'estovament dels colloides de la paret capillar, modificació que té per resultats, des d'un senzill augment de la permeabilitat fins a una liquefacció, fins a la constitució d'un sol que permeti el pas d'un leucocit.

Es veu com modificacions de la textura dels colloides de les cèllules endotelials constitueixen el factor decissiu en les variacions de la permeabilitat de la paret. Avui tot just s'inicien els estudis de les condicions dels colloides hemàtics i vasculars i de la seva significació fisiològica. Beutner [136], ha comentat recentment les relacions entre les propietats dels colloides orgànics i diferents fenòmens fisiològics, entre ells la permeabilitat capillar. Ha vist, per exemple, com per a la normal difusió de les membranes vivents—sistemes colloidals—, són necessaris, entre altres factors, concen-

tracions salines en proporcions definides: les sals en conjunt i l'aigua, és a dir, una determinada pressió osmòtica òptima; les sals entre si i també una certa concentració d'hidrogenions, un Ph determinat. Aquest equilibri molecular i iònic, salí i H^o i Oh' és inexcusable per tal de mantenir la normalitat de la difusió. Tota alteració d'aquell equilibri comporta immediatament variacions en la permeabilitat del capillar.

Aquests fets es poden provar *in vitro* i en l'animal vivent. Per al primer, avui hi ha manera de fabricar membranes artificials d'igual permeabilitat que l'endoteli capillar normal. Són, però, membranes molt menys perfectes que les naturals. Així, el gruix de les membranes selectives experimentals ha d'ésser d'un mínim de 200 γ, mentre que el gruix de l'endoteli capillar és de menys d'1 γ. Sobre d'unes i altres membranes podem fer actuar els mateixos factors: pressió, pressió osmòtica, influència de la difusió específica de diferents substàncies en el colloide de la membrana, tensió superficial, potencial elèctric, etc.

També s'han emprat mètodes que utilitzen animals vius. Així Ellinger i Heymann [137], proposen la perfusió de la meitat posterior de la granota amb solucions de composició coneguda, medició del líquid entrat i sortit i variacions del pes de la preparació animal. Els líquids de perfusió eren en els experiments dels autors, sobretot la solució de Ringer amb diferents cristalloides, sèrums, i barreges de sèrums amb electròlits diversos. Krogh [138], també amb aquest mètode, ha comprovat que, irrigant amb solucions salines els capillars, mostren ràpidament una dilatació màxima, mentre que l'addició de sèrum de mamífer manté els capillars en estat normal, per un temps més o menys llarg. Ellinger i Heymann, per altra part, trobaren que els colloides dels sèrums posseeixen una capacitat de retenció d'aigua superior a la que correspondria a la pressió osmòtica colloïdal, cosa per la qual accepten l'existència d'una tensió d'imbició colloïdal en els sols, igual a la que actua en els gels. Krogh es pregunta perquè d'aquesta força d'imbició no es revela a l'osmòmetre; però, sigui com sigui, no pot dubtar-se de què en el domini dels colloides i de la seva influència sobre els fenòmens biològics—fisiologia i patologia—queda moltíssim per estudiar.

Ara no podem emetre en aquest punt la cita dels treballs de Lumière [139] i recordar les seves opinions. Fa temps que insisteix,

sobre el tema. L'afirmació fonamental de l'autor, amb la que tothom està avui d'acord, és que "l'estat colloïdal condiciona la vida i que al destrucció d'aquest estat, és a dir, la floculació, determina la malaltia i la mort".

Segons Lumière [140], el shock traumàtic com el shock anafilàctic consisteix essencialment en un shock colloïdal per modificacions en el grau de dispersió—floculació progressiva i precipitació consegüent—dels colloides plasmàtics. Aquestes alteracions dels colloides vivents, en especial dels colloides circulants, seria la causa de tots els símptomes del shock.

Cal estendre el concepte. No hi ha que considerar en la patogènia del shock tan sols l'estat dels colloides humorals; ja hem remarcat la importància decisiva dels colloides tissulars. Acabem de veure la significació fisiològica de les membranes i en particular de l'endoteli capillar. Els colloides cellulars juguen, doncs, un paper de primer ordre en aquests casos. L'estudi de la fisiologia i de la patologia en un immediat esdevenidor haurà d'adreçar-se sobretot a les condicions físico-químiques orgàniques, i en especial, a les condicions que decideixen els equiligris colloidals. Insistim, encara, pel que correspon al nostre temps, sobre la gran importància d'aquests equilibris i de llurs pertorbacions en la producció de les manifestacions del shock.

Aquests equilibris colloïdals es troben sotmesos al control de les glàndules endocrines i del sistema nerviós, d'igual manera que tota altra activitat fisiològica. Però cal insistir en què possiblement les influències nervioses es fan a través de substàncies químiques que resulten del procés d'excitació. Ja en 1896 Botazzi parlà de la possible intervenció de l'equilibri iònic en l'excitació. Després d'això, Howell, Zondeck i Neuschloss, aportaren nous arguments en favor de la intervenció de determinades substàncies en l'estimulació i la inhibició. Löwi [142], assenyala la presència de productes específics excitants o inhibidors de la connexió neuromuscular; s'ha provat l'existència d'una vagotonina, en oposició a l'acció sensibilitzadora de l'adrenalina sobre les terminacions simpàtiques. Demor i H. Fredericq, entre molts d'altres, s'han ocupat dels factors químics de l'excitació. El nervi exerceix, doncs, la seva influència, bé directament o bé mitjançant certes substàncies; es pot tractar d'un fenomen energètic o d'un fenomen material. En aquest últim cas, s'acostà molt la inervació a l'acció hormònica.

Ara recordarem alguns exemples de la intervenció de nervis diversos sobre la permeabilitat dels teixits, particularment dels capillars. Magnus i Hoffmann [143] han vist que la secció dels *rami* comunicats des de la sèptima fins a la decena arrel espinal d'un costat en la granota, afavoreix la tinció vital pel blau de metilèn, en l'extremitat posterior del mateix costat en comparació amb l'altre. Els resultats i la significació d'aquests experiments han estat discutits per Moellendorf [144], però Gabbe [145], emprant colorants àcids en estat colloïdal, ha pogut confirmar que, després de la secció del simpàtic, el colorant difondeix tan sols en el costat operat, mentre que els capillars de l'altre costat es mostren totalment impermeables al color.

Igualment Yamamota [146] havia vist que la bua a l'orella del conill per la injecció subcutània de solució de NaCl a l'1 per cent, és absorbida més de pressa si s'ha seccionat el simpàtic cervical. I no es pot tractar d'un fet que sigui la conseqüència de modificacions circulatòries—vasodilatació arterial, major velocitat de la sang en els capillars—que expliquin aquella més intensa absorció; sinó de modificacions en la permeabilitat capillar. En efecte, després d'unes setmanes de l'operació, quan ja la circulació local està perfectament normalitzada, encara és possible de demostrar la més ràpida absorció del líquid en el costat sense simpàtic. A més d'això, la injecció subcutània d'índigo-carmí s'acompanya de més prompta eliminació urinària en el cas de què aquesta injecció es doni en un territori privat de la inervació simpàtica.

En oposició a aquests efectes, en altres casos, en altres òrgans, la influència simpàtica disminueix la permeabilitat de l'endoteli capillar. Gellhorn [147], emprant el mètode de Hara [148], de la injecció intraperitonial de fluoresceïna i punxant la cambra anterior dels dos ulls, ha vist que, si d'un dels dos s'ha exclòs prèviament la inervació simpàtica, per l'extirpació del gangli cervical superior, el color apareix més tard en aquest ull que en l'altre. Kajikawa [149] provà que la instillació d'oli de mostassa en la conjuntiva de l'ull sense inervació simpàtica no es segueix d'inflamació comparable a la de l'ull normal. Després de la punció de la cambra anterior, l'humor acuós és més pobre en proteïnes en l'ull sense simpàtic que en l'ull fisiològicament inervat. En canvi, per a l'ús de diferents colorants s'obtenen resultats aparentment contradictoris. Karozag i Zilahy[150] injecten blau d'aigua colloïdal i obtenen una major tin-

ció de l'ull desnervat, i d'igual manera (Wesely [151] i altres autors, prèviament als treballs que venim de citar, havien dit que la fluoresceïna, injectada en altres parts del cos, es troba abans i en major quantitat en la cambra de l'ull privat de simpàtic.

Aquests darrers experiments podrien fer pensar que el simpàtic augmenta la permeabilitat capillar. Però no és justificat de treure una conclusió general, perquè cal tenir en compte que els resultats diferents poden obtenir-se com a conseqüència dels diferents graus de dispersió dels colloides, per la seva distinta difusibilitat i per la capacitat de fixació específica de certs teixits—el mateix endoteli—sobre dels colorants. També pot influir el temps transcorregut, en les diferents menes d'experiments, entre la secció simpàtica i l'observació. Caldria, doncs, per deduir una llei general tenir en compte totes aquestes particularitats i unificar els experiments. El que ara, però, ens interessa és la prova de què, en efecte, la inervació manifesta una evident influència sobre la permeabilitat de les cèl·lules i en particular dels capillars. Prova experimental que ha estat donada així mateix sobre altres funcions: la secreció llagrimal (Merz)[152], la secreció salival (Aster, Abelin, Ssheinfinkel[153], i Alpern[154]).

També han estudiat els canvis de la permeabilitat dels teixits, i particularment dels capillars, mitjançant investigacions farmacològiques, emprant tòxics específics de les terminacions simpàtiques i parasimpàtiques. Lange [155], observà una disminució de la permeabilitat davant de l'àcid fosfòric que resulta en condicions fisiològiques de la desintegració dels esters exosofosfòrics per part del teixit muscular sota l'acció de l'adrenalina. Okamoto [156], seguint el mateix mètode, ha vist igualment que augmenta la permeabilitat del múscul sota la influència de les substàncies que sensibilitzen el parasimpàtic (pilocarpina, fisostigmina, acetilcolina), permeabilitat que decreix per la intoxicació atropínica. Asher i Garmus [157] havien assenyalat ja fa temps que la pilocarpina afavoreix la difusió de certs colorants en els capillars de la granota, mentre que l'atropina dificulta aquesta difusió. Löwi i Solti [158] no pogueren comprovar aquestes accions antagòniques, però Gellhorn i Gellhorn [159] han pogut demostrar que la pilocarpina a 1 : 100000 fins a 1 . 500000 incrementa la permeabilitat del múscul i de la pell a la glucosa, mentre que l'atropina a igual concentració la disminueix. Així es comprèn que, per la intervenció de la inervació ve-

getativa, del sistema autònom, es modifiqui la permeabilitat de les cèl·lules, i, per tant, de les parets dels capil·lars, actuant com antagonistes el simpàtic i el parasimpàtic.

De la mateixa manera que posseïm avui dades, molt incomplertes encara, sobre la intervenció del sistema nerviós en la permeabilitat capil·lar, hi ha també fets que ens convencen de què certes hormones, i, per tant, les glàndules endocrines corresponents, influeixen també sobre la permeabilitat de les cèl·lules de diferents teixits i, entre ells, el vascular, els endotelis capil·lars.

Ja hem citat els resultats de Lange: en el múscul aïllat pogué observar una disminució de la permeabilitat sota l'acció de l'adrenalina. Werthe mer i Paffarath , vegeren que l'adrenalina, en canvi, és permeabilitzadora de la pell de la granota davant de la colina. Peterson i Levinson i Hugues[160] han provat també que l'adrenalina motiva la permeabilitat.

En el que es refereix a la insulina, Koref i Mautner [161] han pogut demostrar en la rata un increment de l'absorció d'aigua i de NaCl des del teixit conjuntiu subcutani després de l'administració d'insulina, i una disminució de l'eliminació de NaI per l'aparell digestiu.

Segons les recerques de Peterson i Müller [162] sabem que la insulina disminueix la formació de la limfa. Pico i Negrete [163], vegeren una notable influència de la insulina fins sobre la velocitat de difusió de la glucosa a través de membranes de collodium.

La fixació de glucosa pel fetge en la granota en perfusió, es troba rebaixada si s'empra per aquella perfusió sèrum de diabètic (Geiger i Löwi) [164]. En l'home diabètic ha demostrat Wiechmann [165] que els hematies contenen menys glucosa que en estat normal; però si es tracta el malalt amb insulina, el repartiment de sucre entre plasma i glòbuls esdevé fisiològic. Rona i Sperling [166] han comprovat que la insulina en l'animal viu ajuda a la difusió de la glucosa del hematie, i Hoet [167] pogué fer la mateixa observació *in vitro*. Wiechmann suposa que la facilitació del poder glucopèxic dels glòbuls roigs provocada per la insulina s'estén a altres teixits particularment al muscular. Hoet i De Bois [168] ho han provat experimentalment, i la influència que en aquesta fixació hi juga el pneumogàstric. Allen i Wishart [169], vegeren que la insulina aixeca el dintell renal en el gos diabètic per pancreoto-

mia parcial, cosa perfectament atribuïble a modificacions en la permeabilitat dels epitelis renals.

També l'increta tiroidiana sembla exercir alguna influència sobre la permeabilitat de les cèl·lules. Eppinger [170], descobrí que en els animals tiroidectomitzats el reingrés d'aigua i de NaCl a la sang, després d'una hemorràgia, es fa més lentament que en animals controls. Igualment la diüresi per NaCl és més feble en els animals sense tiroide. Recordem ara els èxits terapèutics, com a diürètic, de l'opoteràpia tiroidiana en la nefrosi lipoidea. Asher i Pflüger, a més, proven que el temps d'absorció d'una solució de NaCl a 0,9 per cent o de goma aràbiga a 3 per cent, injectada sota de la pell o bé intramuscularment, és més llarg quan s'experimenta sobre d'un gos tiroidectomitzat que sobre un gos intacte. Acostem això als fets assenyalats abans que ens mostren l'acció paral·lela i en el mateix sentit que les hormones tiroidees i de l'excitació del simpàtic cervical, per a convèncer-s de la part del tiroide en la producció d'aquests fenòmens i, una vegada més, de la solidaritat fisiològica entre els influxos nerviosos i la intervenció de certes substàncies, particularment productes endocrins sobre l'activitat fisiològica en general i de manera particular sobre les funcions del sistema vegetatiu (Honda).

Emprant *in vitro*, com membranes dialitzadores, múscul o pell de granota. Gellhorn i Gellhorn [171] han envestit novament el problema. L'ús de membranes musculars té l'avantatge de permetre mesurar l'excitabilitat de la mateixa a cada moment i conèixer amb això si es troba o no en bon estat fisiològic. Tant amb el múscul com amb la pell, han vist els autors que la tiroxina i l'adrenalina a dilucions d'1:000000 augmenten la permeabilitat. L'adrenalina, a més gran dilució, contràriament, disminueix la capacitat difusora de la glucosa. Dels seus treballs, dedueixen Gellhorn i Gellhorn que, tant la tiroxina com l'adrenalina a concentracions molt baixes, corresponents a les concentracions fisiològiques en la sang, influeixen la permeabilitat cel·lular. Ammon [172], seguint la mateixa tècnica, investiga els efectes de la insulina sobre la permeabilitat muscular a la glucosa Gellhorn repeteix aquests experiments i veu que la insulina a la dilució 0,01 d'unitat per c. c. afavoreix la difusió del sucre.

Es veu amb el que venim de reportar—part tan sols dels nombrosos treballs sobre la qüestió—si és ben important el control hor-

mònic sobre la permeabilitat cellular d'una manera selectiva i en especial sobre determinats òrgans. I recordem, ara, bo i merèixer esment a part, el cas de la histamina que arriba a buidar els capillars per la permeabilitzac'ó insòlita dels endotelis. Cert que la histamina no és una hormona, però les distincions que fem nosaltres no sempre tenen traducció exacta en la naturalesa. La histamina no és segregada per una glàndula de secreció interna, però és producte constant del metabolisme normal i patològic de diferents teixits. I aquesta substància té un gran valor en la regulació química de moltes funcions i ja hem vist com i amb quina eficàcia intervé en la producció del shock.

Tot el que queda dit ens explica perquè cal tenir molt en compte l'estat d'equilibri o de desequilibri vegetatiu de la persona en l'aparició del shock. La influència del sistema vegetatiu—nervis i hormones—en el shock ha estat repetidament demostrada i per les dades transcrites, ben fàcil d'explicar.

Friedberger [173], pogué evitar el shock anafilàctic per la doble vagotomia, cosa que confirmaren Garrelon i Santemoise [174], en el cas de què la secció dels pneumogàstrics es faci prou amuna.. L'acció inhibidora sobre l'anafilàxia exercida per les drogues que paralitzen el vagus (atropina), o bé exciten el simpàtic (adrenalina), té el mateix fonament fisiològic. Ultra això, la intervenció d'elements emocionals en el shock ja ha estat demostrada repetidament.

També cal comptar amb factors endocrins. Hi ha observacions en gran nombre que proven la participació del tiroides en el shock anafilàctic. Lanzenberg i Kepinow [175], en el gos. Garrelon i Santemoise, Houssay i Sordelli [176], en el conill, ho han provat. És possible de fer observacions clíniques congruents, en relació amb diferents manifestacions alèrgiques. D'igual manera s'ha descobert una acció per part de la hipòfisis i les suprarenals. Bolen i Hurst [177] suposen que s'afavoreixen els fenòmens alèrgics per l'astènia simpàtica que implica la insuficiència suprarenal. Bauer [178] afirma una intervenció de les paratiroides: hipofunció amb hipocalcèmia afavoridora dels processos alèrgics en general.

La sensibilització per diferents alèrgens, entre ells agents d'infecció, alimentaris i altres, la història del subjecte, genotípia i fenotípia, tot, influeix sobre l'estat dels teixits i la major o menor facilitat per la resposta fisiològica en un moment determinat. És del conjunt de la personalitat fisiolòigca—vegetativa i psíquica—

que en deriva la major o menor facilitat per les reaccions, i entre ells el shock. Al costat dels factors parcials de què ens hem ocupat, s'ha de parlar dels estats totalitaris, constitucionals. Segons com siguin aquests, així les reaccions morboses es presentaran d'una altra manera. I, per tant, el shock mateix serà més o menys fàcil. Per això, dèiem en començar que hi ha diferents maneres d'establir-se el shock. Hi ha persones que presentaran més aviat que altres inestabilitat colloïdal, ja sigui per condicions pròpies dels colloides vivents, ja per inestabilitat vegetativa, neuro-hormònica i, per això, en elles el shock serà més factible que en individus d'altres característiques biològiques. Es pot dir, doncs, que hi ha diverses sensibilitats al shock, i, per tant, quan es parla de la patogènia del mateix, cal tenir en compte al mateix temps que la causa, la predisposició. Ara s'explica que els grans traumatismes puguin ésser origen del shock fins en les persones de major normalitat fisiològica, però que, encanvi, altres vegades accidents de poca gravetat es segueixen de shock, i que el shock secundari—tal com explicàvem—pugui seguir al collapse, a pertorbacions circulatòries primitives, etc.

Veiem, en acabar, la molta complexitat dels fenòmens en el shock. És essencial la dilatació capillar i l'augment de permeabilitat de l'endoteli, la intervenció de factors distròfics. Però a aquest estat s'hi pot arribar per diferents camins!

BIBLIOGRAFIA

1. GAUTIER. *Les toxines microbiennes et animales.* París, 1896.
2. HEIDENHAIN. *Arch. für die ges. Phys.* 49, 209, 1891.
3. PORTIER I RICHET. *L'Anaphylaxie.* París, 1902.
4. DALE I LAIDLAW. *Journ. of Phys.* 61, 318, 1910.
5. MITCHELL, MOREHOUSE I KEEN. *Report to the Surgeon General.* Núm. 6, 17, 1864.
6. FISCHER. *Wolkamann's Klinik. Vorträge,* 10, 73, 1870.
7. GROENINGEN. *Ueber den Shock.* Wiesbadum, 1885.
8. WARREN. *Surgical Pathology and Therapeutica.* Filadelfia, 1895.
9. CRILE. *An experimental Research into Surgical Shock.* Filadelfia, 1897.
10. MELTZER. *Arch. of int. Med.* 1, 578, 1908.
11. GROENINGEN. loc. cit.
12. WARTHIN. *Intern. Clinios,* serie 23, 171, 1913.
13. MAPOTHER. *Brit. Med. Jour.* 2, 1023, 1879.
14. MALCOLM. *Trans. Med. Society.* London. 32, 274, 1909.
    STARLING. *Arch. Med. Belges.* 71, 369, 1918.
    ERLANGER I GESSELL. *Amer. Joudn. of Phys.* 49, 90, 151, 345. 50, 31, 104, 119, 1919.
15. BAINBRIDGE I TREVAN. *Brit. Med. Journ.* 1, 381, 1917.
16. Y. HENDERSON. *Amer. Journ. of Phys.* 21, 128, 1908. - 21, 362, 1909. - 27, 156, 1910.
17. CANNON. *Report to the Shock Comm. Med. Res.* Desembre 1917. — *Journ. Amer. Med. Assoc.* 70, 611, 1918.
18. BAYLISS I CANNAN. *Med. Bull. Med. Resear. Soc. of the Amer. Red. Cross.* 426, 1918.
19. DELBET I KARAJONOPOULOS. *Bull. Acad. Med.* 80, 14, 1918.
20. CORNIOLEY I KOTZAREFF. *Revue de Chir.* 54, 1, 1921.
21. DELBET. *Bull. et Mem. de la Soc. de Chir. Part.* II, 43, 2121, 1917.
22. VALLE I BAZY. *Bull. et Mem. de la Soc. de Chir.* Part. II, 44, 707, 1918.
23. DALE I LAIDAW. loc. cit.
24. DALE I LAIDLAW. *Med. Researc. Com.* Febrer, 1917.
25. STARLING. *Journ. of Phys.* 17, 39, 1894.
26. UNDERHILL I RIGER. *Journ. of Pharmac.* 19, 463, 1922.
27. DOMENECH ALSINA. *Treb. de la Soc. de Biologia.* 12, 243, 1929.
28. DALE I LAIDLAW. *Journ. of Phys.* 41, 313, 1910.
    DALE. *Bull. John Hopkins Hosp.* 31, 373, 1920.
29. DALE I LAIDLAW. *Journal of Phys.* 52, 355, 1928/19.
30. DOERR. *Ergeb. der Hygiene.* 5, 71, 1922.

31. MANWARING. *Journ. of Immunology*, 10, 567, 1925.
32. CALVARY. Cita de Cannon. *Traumatic Shock*. New York i Londres, 1923.
33. TORK. *Med. Record*. P5, 472, 1919.
34. LEWIS. *Die Blutgefässe der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize*. Berlín, 1928.
35. WHIPPLE *Journ. of exper. Med.* 17, 276, 1913. — *Journal Amer. ed. Assoc.* 17, 15, 1916.
36. DELBET. Loc cit.
37. OLIVECRONA. *Acta Chir. Skandinavia*, 18, 342, 1922.
38. GITHENS, KLEINER, MEYER I MELTZER. *Proc. Soc. of* exp. Biol. and Med. 16, 3, 1918.
39. JANEWAY I ELWING. *Ann. of Surgery*. 59, 158, 1914.
40. ERLANGER I GASSER. Ibid. 69, 389, 1919.
41. BAYLISS I CANNON. Loc. cit.
42. DALE. *Proc. Royal Soc.* 91, 133, 1920.
43. SCHREINER I PUESKO. *Med. Klinik*. 21, 1882, 1925.
44. PI SUÑER (Jaume). *Doctrina moderna del Edema*. Discurs d'ingrés a la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona. Maig, 1886.
45. CANNON. *Traumatic Shock*. New York i Londres, 1923.
46. COWELL. *Report of the Shock Com. Med. Resear. Com.* Número 2. 1917.
47 VINCENT. *C. R. de la Soc. de Biol.* 81, 887, 1918.
48. J. B. HURRL. *Los círculos viciosos en Patología*. Trad. esp- Barcelona, 1924.
49. HASHIMOTO. *Journ. of Pharmac.* 25, 381, 1925.
50. DALE I LAIDLAW. *Journ. of Phys.* 52, 355, 1918.
51. KEITH, ROWNTREE I GERAGHTY. *Report of the Com. Med. Resear. Com.* Núm. 27, 1919. — *Arch. int. Med.* 16, 547, 1915.
52. ERLANGER, MEEK I GASSER. *Amer. Journ. of Phys.* 49, 109, 1919.
53. SCHREINER I PUESKO. Loc. cit.
54. BENCE. *Zeitsc. für Klin. Med.* 58, 210, 1906.
55. FELDBERG I SCHILF. *Histamin. Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoral physiologie*. Berlín, 1930.
56. BLALOCK. *Arch. of Surgery*. 28, 330, 1933.
57. DUVAL I GRIGAUT. *C. R. Soc. de Biol.* 71, 873, 1918.
58. AUB. I WU. *Amer. Journ. of. Phys.* 55, 416, 1920.
59. HASHIMOTO. *Journ. of Pharmac.* 25, 381, 1925.
60. HILLER. *Journ. of Biol. Chem.* 67, 91, 1926
60. DE TONI. Cita de Ronas. Ber. 47, 515, 1928.
61. GERLI. *Osped. Maggior.* Milano. 17, 235, 1929.
62. WHIPPLE. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 17, 15, 1916.
63. MESTREZAT. *C. R. de la Soc. de Biol.* 81, 888, 1918.
64. AUB. I WU. Loc. cit.
65. TANNHAUSER. *Münch. Med.* Wochensc. 63, 583, 1916.

66. MOLINELLI. Cita de Trendelenburg. *Die Hormone.* Berlín, 1929.
67. AMELIO. *Rinnov. Med.* 18, 1928.
68. ZUNZ I LA BARRE. *C. R. Soc. de Biol.* 100, 1929.
69. Y. HENDERSON. *Amer. Journ. of Phys.* 27, 167, 1910.
70. ZILLESON. *Zeitsc. für Phys. Chem.* 15, 404, 1891.
71. ARAKI. Ibid. 19, 447, 1894.
71 bis IRISAWA. Ibid. 17, 340, 1893.
72. FLECHTER I HOPKINS. *Journ. of Phys.* 35, 247, 1907.
73. CRILE. *The Origin and Nature ot Emotions.* Filadelfia, 1915.
74. WRIGHT. *The Lancet,* 3, 1917.
75. CANNON. Loc. cit. *Traumatic Shock.*
76. DELOUGHE I DEUTSCH. *Arch. für Klin. Med.* 150, 373, 1926.
FONSECA I CARVALHO. *C. R. de la Soc. de Biol.* 96, 875, 1927.
77. GOLLWITZER - MEIER. *Zeitsc. für exp. Med.* 51, 466, 1926.
78. DOMENECH ALSINA I RAVENTOS. *Treb. de la Soc. de Biol.* 12, 259, 1929.
79. HILLER. *Journ. of Biol. Chem.* 63, 833, 1926.
BODG , TWEEDY I AUSTIN. *Proc. Soc. of exp. Biol. and Med.* 25, 451, 1928.
80. CALDWELL I CLEVELAND. *Surg. Gyn. and Obstet.* 25, 23, 1917.
81. CANNON. Loc. cit.
82. MC. ELLROY. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 52, 847, 1918.
83. GUTHRIE. *Amer. Journ. of Phys.* 45, 544, 1918.
84. ERLANGER, GASSER I GASSELL. *Amer. Journ. of Phys.* 47, 459, 1919. — 50, 116, 1919.
85. MACLEOD. *Amer. Journ. of Phys.* 55, 190, 1921.
86. HENDERSON, PRINCE I HAGGARD. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 69, 966, 1917.
87. KROGH. *Anatomie und Physiologie der Capillaren.* Berlín, 1924.
88. HENDERSON I HAGGARD. *Journ. of Biol. Chem.* 33, 371, 1918.
89. HASHIMOTO. *Journ. og Biol. Chem.* 67, 91, 1926.
90. MOTTA. *Arch. Ostetr.* 16, 66, 1929.
91. GERLI. Loc. cit.
92. DOMENECH ALSINA I RAVENTOS. *Treb. de la Soc. de Biol.* 13, 273, 1931.
93. DOMENECH ALSINA I RAVENTOS. Ibid. 13, 191, 1930.
94. DOMENECH ALSINA I RAVENTOS. Ibid. 13, 273, 1931.
95. KUSCHINSKI. *Zeitsc. für exp. Med.* 64, 563, 1929.
96. DOMENECH ALSINA. Ibid. 12, 266, 1929.
97. HASTIMOTO.
98. DOMENECH I ALSINA.
99. DRAKE I TISDALL. *Journ. of Pharmac.* 25, 381, 1925.

100. MC. CANN. *Journ. of Biol. Chem.* 35, 553, 1918.
101. MC. CALLUM, LITZ, VERMILYE, LEGGET I BOAS. *Bull. John Hopikins Hosp.* 31, 1, 1920.
102. HADEN I ORR. *Journ. of exp. Med.* 36, 365, 1923.
Ibid. 38, 55, 1923.
Ibid. 39, 321, 1923.
Journ. Amer. Med. Assoc. 1515, 1924.
Journ. of exp. Med. 41, 113, 1925.
Ibid. 41, 157, 1925.
Ibid. 44, 419, 1926.
Ibid. 44, 425, 1926.
Ibid. 44, 429, 1926.
Ibid. 44, 429, 1926.
Ibid. 45, 427, 1927.
Ibid. 45, 433, 1927.
103. DOMENECH ALSINA I RAVENTOS. *Treb. de la Soc. de Biol.* 12, 192, 1928.
Ibid. 13, 100, 1930.
104. HADEN I ORR. *Journ. of exp. Med.* 41, 119, 1925.
105. DOMENECH ALSINA I RAVENTOS. *Treb. de la Soc. de Biol.* 12, 192, 1928.
106. LANDIS. *Amer. Journ. of Phys.* 81, 124, 1927.
82, 217, 1927.
83, 528, 1927.
107 STARLING. *Journ. of Phys.* 16, 224, 1894.
108. MANWARING, CHILCOTE I HOSEPIAN. *Journ. Med. Assoc.* 80, 303, 1923. — *Journ. of Immunity.* 8, 233, 1923.
MANWARING, FRENCH I BRILL. *Journ. of Immunity.* 8, 211, 1923.
MANWARING, HOSEPIAN I THOMPSON. *Journ. Med.* Assoc. 82, 542, 1924.
109. PETERSEN, LEVINSON I HUGUES. *Journ. of Immunity.* 8, 377, 1923.
110. SCHMIDT, PAUL I BORTH. *Zeitsc. für Hygiene.* 101, 388, 1924.
111. KROGH. *Anatomie und Physiologie der Capillaren.* Berlín, 1924.
112. BAYLISS. *Journ. of. Phys.* 16, 159, 1894.
113. STARLING, *Journ. of Phys.* 16, 224, 1894.
114. COHNHEIM. *Arch. für Path. Anat.* 40, 1, 1867.
115. EBBECKE. *Zentralb. für Phys.* 28, 725, 1914.
116. PARRISIUS. *Arch. für die ges. Phys.* 169, 1, 1917.
117. HOFF I LEUWER. *Zeitsc. für exp. Med.* 51, 1, 1926.
118. BRUCK. *Arcr. für Dermat.* 96, 241, 1909.
119. EBBECKE. *Arch. für de ges. Phys.* 169, 1, 1917. — *Deutsch. Med. Wochens.* 50, 131, 1924.
120. HESS I MULLER. *Zeitsc. für exp. Path. und Tharap.* 17, 189, 1915.

121. FREUND. *Arch. für exp. Path.* 95, 206, 1922.
122. LAQUEUR I MAGNUS. *Zeitsc. für die ges. exp. Med.* 13, 200, 1921.
123. CHIARI I TANUSCHKE. *Wien. Klin.* Wochens, 23, núm. 12, 1910.
124. ROSENOW. *Zeitsc. für die ges. exp. Med.* 4, 427, 1916.
125. LAQUEUR I MAGNUS. Loc. cit.
126. DALE I RICHARDS. *Journ. of Phys.* 52, 110, 1918.
127. SCHULEMANN. *Bioch. Zeitsc.* 80, 1, 1916.
128. *Arch. für exp. Path. und Pharmac.* 42, 250, 1899.
129. BIEDL I KRAUS. *Wien. Klin.* Wochens. 22, 11, 1909.
130. LEWIS. *Heart,* 11, 27, 1924.
131. DURAN REYNALS. *Treb. de la Soc. de Biol.* 13, 460, 1931.
132. ABRAMSON. *Cold. Spring Harbor Symposia on Quatitative Biology.* 1, 99, 1933.
133. FREUNDLICH I RAWITZER. *Kolloichem Beih.* 25, 231, 1927.
134. FREUNDLICH I ABRAMSON. *Zeitsc. Phys. Chem.* 131, 278, 1928.
135. ROBERTSON. *The Physical Chemistry of the Proteins.* New York i Londres. 1918.
136. BEUTNER. *Physical Chemistry of living tissues and life processes.* Londres, 1933.
137. ELLINGER I HEYMANN. *Arch. für exp. Path. und Pharmac.* 90, 336, 1921.
138. KROGH. Loc. cit.
139. LUMIERE. *Le rôle des colloïdes chez les etres vivants.* París, 1922.
140. LUMIERE. *L. Anaphylaxie.* París, 1932.
Colloïdes et micelloïdes. París, 1933.
141. PI SUÑER (A.). *Les Journées Médicales de Bruxelles.* Juliol, 1930.
142. LOWI. *Arch. für die ges. Phys.* 189, 239, 1921.
Ibid. 193, 201, 1922.
143. MAGNUS I HOFFMANN. *Bioch. Zeitsc.* 127, 103, 1922.
144. MOELLENDORF. *Zeitsc. für Biol.* 80, 359, 1923.
144. MOELLENDORF. *Zeits. für Biol.* 80, 359, 1923.
145. GABBE. *Zeits. für exp. Med.* 51, 728, 1926.
146. YAMAMOTO. *Bioch. Zeits.* 145, 201, 1924.
147. GELLHORN. *Das Permeabilitet problem. Berlín,* 1929.
148. HARA. *Bioch. Zeits.* 126, 281, 1922.
149. KAJIKAWA. *Bioch. Zeits.* 133, 391, 1922.
150. KAROZAG I ZILAHY. *Bioch. Zeits.* 162, 18, 1925.
151. WESELY. *Arch. für Augenheil,* 60, 97, 1908.
152. MERZ. *Bioch. Zeits.* 151, 112, 1924.
153. ASHER, ABELIN I SCHEINFINKEL. *Bioch. Zeits.* 151, 112, 1924.
154. ALPERN. *Arch. für die ges. Phys.* 215, 261, 1926.
155. LANGE. *Zeits. für Phys. Chem.* 120, 249, 1922.
156. OKAMOTO. *Arch. für die ges. Phys.* 204, 726, 1924.

157. ASHER I GARMUS. *Zentralb. für Phys.* 25, 844, 1911.
158. LOWI I SOLTI. *Schmiedeberg's Archiv.* 97, 272, 1923.
159. GELLHORN I GELLHORN. *Archiv für die ges. Phys.* 221, 247, 1929.
160. WERTHEIMER I PAFFRATH. *Arch. für die ges. Phys.* 207, 254, 1925.
161. KOREF I MAUTNER. *Arch. für exp. Path.* 113, 151, 1926.
162. PETERSEN I MULLER. *Zeits. für exp. Med.* 54, 415, 1927.
163. PICO I NEGRETE. *C. R. Soc. de Biol.* 92, 905, 1925.
164. GEIGER O LOWI. *Arch. für dis ges. Phys.* 198; 633, 1923.
165. WIECHMANN. *Münch, Med. Wochens.* 1447, 1927.
166. RONA I SPERLING. *Bioch. Zeits.* 175, 253, 1926.
167. HOET I ERNOULT. *C. R. Soc. de Biol.* 107, 921, 1931.
168. DE BOIS. *C. R. Soc. de Biol.* 103, 943-946, 1930.
169. ALLEN I WISHART. *Journ. of Biol. Chem.* 43, 129, 1926.
170. EPPINGER. *Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems.* Berlín, 1917.
Bioch. Zeits. 197, 72, 1928.
171. GELLHORN I GELLHORN. Loc. cit.
172. AMMON. *Bioch. Zeits,* 196, 441, 1928.
173. FRIEDBERGER. Cita de Jiménez Díaz. *El Asma y otras enfermedades alérgicas.* Madrid. 1932.
174. GARRELON I SANTENOISE. *Presse Medicale,* 1928.
175. LANZENBERG I KEPINOW. Cita de Jiménez Díaz. Loc. cit.
176. HOUSSAY I SORDELLI. *C. R. de la Soc. de Biol.* 86, 354, 1923.
177. BOLEN I HURST. *The Constitutional factor in disease.* Londres i New York, 1927.
178. BAUER. *Konstitutionelle Disposition su inneren Krankheiten.* Berlín, 1917.