Laboratori de Bioquímica de l'Escola Superior d'Agricultura, de Barcelona

ESCUELA SUPERIOR D'AGRICULTURA BIBLIOTECA

# El terreny físico-químic en la tuberculosi

pels Drs. A. i J. Oriol i Anguera

11330

SUPERIOR D'AGRICULTURA BIBLIOTECA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA CATALUNYA
Biblioteca
1400477550

La Medicina Catalana
Abril de 1935
Barcelona

AL 616.24-008.87 ORI

ESCOLA SUPERIOR D'AGRICULTURA - BIBLIOTECA -

Laboratori de Bioquímica de l'Escola Superior d'Agricultura, de Barcelona

# El terreny físico-químic en la tuberculosi

11353

pels Drs. A. i J. Oriol i Anguera

SUPERIOR D'AGRICULTURA BIBLIOTECA

La Medicina Catalana
Abril de 1935
Barcelona

11330

Laboratori de Bioquímica de l'Escola Superior d'Agricultura, de Barcelona

# El terreny físico-químic en la tuberculosi

pels Drs. A. i J. Oriol i Anguera

ESCUELA SUPERIOR DE AGRICULTURA BIBLIOTECA

En escriure aquest article per a La Medicina Catalana, hem de fer constar que no fem més que donar un xic més detallada la comunicació feta a la Societat de Biologia en la sessió científica del dia 15 març 1935 i amablement resumida en el número 17 d'aquesta Revista.

Dèiem i repetim ara, que nosaltres no podem donar més que una visió panoràmica de tots els treballs que sobre tuberculosi es porten a cap en el nostre Laboratori, perquè el treball a fons, de cada apartat, no ens correspon. Seria envair hores de treball dels Drs. Piñol, Solduga, Babot i Pironti, que serien tant més de doldre si atenem que per a algun d'ells això constitueix el material de la seva tesi doctoral.

Per tant, el detall d'estadística, gràfiques, bibliografia, i sobretot la tècnica seguida, el fonament biològic de cada constant i la seva transcendència físico-patològica en general (i en el cas particular de la tuberculosi), serà estudiat minuciosament per cada un d'ells en publicacions fraccionades. Una sobre punt isoelèctric, altra sobre rH, etc.

* * *

## La tuberculosi assenta en teixits en què predominen les oxidacions.

Coincidint amb la qualitat altament aeròbica del bacil de Koch, trobem que la tuberculosi sempre assenta en teixits de grans oxidacions. Nosaltres gosaríem dir que per al desenvolupament d'aquest bacil és condició indispensable que el terreny estigui desplaçat en el sentit de les oxidacions.

Aquesta afirmació s'escau igual fer-la en el bacil estudiat experimentalment (*in vitro*) que en el cas de malaltia.

Tothom coincideix en què es tracta d'un bacil primordialment aerobi. Els conreus fets amb tota condícia sobre medis adequats, només donen creixement de colònies en la mateixa interfase líquid-aire.

Algú ha parlat d'una aerobiosi estricta (R. T. Hawlett) (1). Això no és cert. És evident que vegeta en teixits com la melsa, fetge i ronyó. És evident, encara, que Hueppe ha aconseguit fer reeixir una sembra en medis talment anaerobis com un ou sencer, tapant immediatament amb un xic de cera el forat petitíssim fet a la closca al moment de fer la sembra amb la punxada d'una agulla. Tot això, però, ens diu que el bacil de Koch viu en un terreny de grans oxidacions. Tals són, per exemple, els òrgans abans citats on abunden les cèl·lules macròfages (retículoendoteli) i, per consegüent, els processos d'oxidació.

Així mateix diríem per la cita d'Hueppe (2), car és ben sabut que l'ou és un terreny físico-químic on assenten grans oxidacions. Per citar només una determinació de Warburg (3), recordem les experiències que relacionen la respiració de l'ou comparada a la de l'espermatozou :

$$\frac{\text{Respiració de l'espermatozou}}{\text{Respiració de l'ou no fecundat}} = \frac{1}{500}$$

i

$$\frac{\text{Respiració de l'espermatozou}}{\text{Respiració de l'ou fecundat}} = \frac{1}{3{,}500}$$

Tot amb tot, el bacil de Koch no és rigorosament aerobi en el sentit estricte del mot. Viu i es desenvolupa bé, en terreny on hi hagi una respiració activa. Encara que sigui intramolecular. Encara que sigui per accions electrolítiques de les que avui es consideren oxidacions i no oxigenacions.

Les condicions del terreny del bacil de Koch són limitades justament per aquesta potència òxido-reductora. La respiració activa és un gran element per a afavorir el creixement de les lesions específiques del bacil de Koch.

*Experiències «in vitro»*

Les nostres experiències fetes en aquest sentit són ben demostratives. Preparem una solució d'orpisol (barreja reductora estabilitzada a —250 m. v.) i la barregem amb medis estabilitzats segons la següent norma :

| | | N.° 1 | N.° 2 | N.° 3 |
|---|---|---|---|---|
| Patata | A | + | + | + |
| | B | — | — | — |
| Loewenstein | A | + | + | + |
| | B | — | — | — |

Als marcats amb el signe positiu hi hem afegit 3 gotes de solució estabilitzada a 250 m. v. negatius.

Després d'això, tots els tubs són sembrats de bacil de Koch.

Als 20 dies trobem els següents resultats :

Patata :

1. Tots els tubs positius marcats amb una + són estèrils.
2. Colònies abundants en els tubs 2 i 3 de la sèrie marcada amb el signe — i molt menys intensa en el n.° 1 de la mateixa sèrie.

Loewenstein :

1. Tots els tubs +, esterilitzats i netament descolorats de llur color verd característic.
2. Colònies abundants en tots els tubs negatius.

Per tal de fer més demostrativa l'experiència, recomencem les sembres en tubs igualment disposats, per bé que ara tots són addicionats de tres gotes del complex òxido-reductor abans emprat. Aquesta vegada hi hem afegit un indicador i l'hem dividit en dues porcions. Una l'hem portada a 250 m. v. positius, l'altra l'hem deixada al seu valor d'origen.

Els resultats han estat els següents : Esterilització total dels tubs afegits d'unes gotes de solució estabilitzada a 250 m. v.—. Colònies abundants en els medis afegits amb la de 250 m. v. +.

Per tant, almenys *in vitro,* sembla ben evident que aquesta condició físico-química, és ben indispensable en el terreny del bacil de Koch.

Ara ens hem proposat de limitar exactament els rH de detenció del creixement del bacil de Koch. En aquesta tasca continua Pironti fins a precisar dues valors numèriques ben definides.

ESCOLA SUPERIOR D'AGRICULTURA BIBLIOTECA

*Observacions «in vivo»* :

Així mateix observem que les lesions específiques assenten en terreny de grans oxidacions.

En primer terme destaca la tuberculosi pulmonar. Després la trobem en elements que llur funció normal és la fagocitació i per tant la combustió per processos d'oxidació. Leucocits, monocits..., tals són les localitzacions limfàtiques, melsa, etc.

A continuació tenim les denominades quirúrgiques, perquè sovint van acompanyades d'un amàs de sang arterial amb el consegüent enriquiment d'oxihemoglobina de gran poder oxidant.

Després el ronyó que, segons Barcroft (4), combustiona l'onzena part de l'oxigen total de què disposa l'organisme ; la pell, etc.

Seguint aquesta escala descendent, arribaríem al múscul, terreny totalment anaerobi, que no és mai lloc on assentin lesions específiques. Per dir-ho així, el bacil de Koch no troba el medi de cultiu prou oxigenat per a poder-hi viure.

Aquest paral·lelisme entre la freqüència de la tuberculosi i el grau de combustions trobat en els teixits per Warburg (5) ens permet confirmar que el bacil de Koch exigeix unes condicions al terreny, relacionades amb el seu rH, com es dedueix de les nostres experiències fetes *in vitro*.

Si, per altra banda, observem com influeix sobre la malaltia un terreny general de grans oxidacions o de petites oxidacions, una vegada més veurem la confirmació d'aquesta presumpció. En efecte : quan predominen les oxidacions, hom diu que tenim un individu *catabòlic*.

*Histològicament,* predomini del teixit parenquimatós sobre l'intersticial.

*Anatòmicament,* magror, microesplàcnia, longuilinyis.

*Fisiològicament,* predomini de les funcions del simpàtic i de les glàndules simpàtico-mimètiques.

La tuberculosi gairebé sempre es troba damunt d'aquest terreny. Físicoquímicament, és un terreny d'oxidacions. Presenta un rH molt baix, capaç per tant, de produir funcions respiratòries molt intenses.

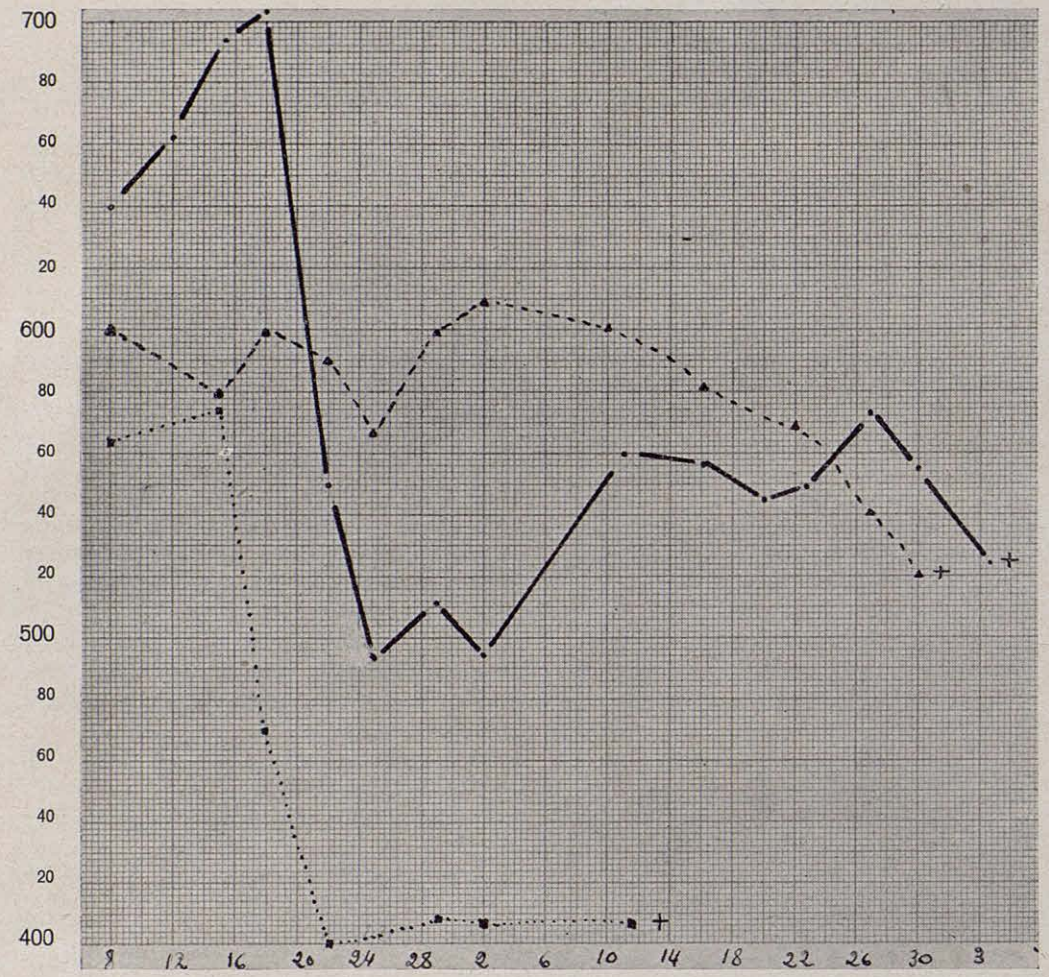
Així, per exemple, trobem la tuberculosi molt sovint en individus hipertiroïdians i en les magrors essencials.

A propòsit dels primers, diu Marañón (6) : «En un gran nombre de casos de tuberculosi d'evolució larvada, inicial, en joves, el quadre clínic es caracteritza, abans que res, per una reacció hiperfuncional de la tiroide (basedowisme tuberculós de Pende). Aquest hipertiroïdisme explica molts símptomes de l'anomenat antigament estat pre-tuberculós. Amagriment ràpid, taquicàrdia, ulls vius i brillants, reaccions vasomotores internes, fogositat de la libido, etc. És de notar que aquests basedowians tuberculosos només apareixen en les formes inicials». I més endavant afegeix : «En tot hipertiroïdisme tenaç al tractament, recidivant, s'ha de cercar el focus infecciós amagat que segurament el manté. Aquesta sospita és especialment lògica, quan el quadre hipertiroide s'acompanya de febreta com esdevé gairebé sempre».

1330

En un altre passatge el mateix Marañón (7) escriu : «Pel que afecta la febreta i en general les hipertèrmies hipertiroides, hem de tenir en compte que sovint no són expressió d'un procés tiroide, sinó «revelació» de focus infecciosos latents que gràcies a la irritabilitat neurovegetativa pròpia de l'hipertiroïdià, es posen de relleu. Per exemple, són molt freqüents els consecutius a focus tuberculosos i una de les manifestacions d'aquest hipertiroïdisme reaccional és la hipertèrmia».

Així mateix trobem que el terreny anabòlic presenta una resistència natural a la tuberculosi. El mixidematós, l'obès essencial, etc., bo i que no són organismes de grans defenses, tenen una certa immunitat tuberculosa. E. Grafe (8) diu textualment : «L'afirmació categòrica que l'obe-




Gràfica núm· 1

sitat confereix una immunitat contra la tuberculosi, és un problema a discutir». Nosaltres assenyalem l'existència del problema que es repeteix per al mixidematós.

*Experiències fetes «in vivo»*

Iniciats amb aquest bagatge, hem provat de fer «terrenys» anabòlics i catabòlics experimentalment, per tal d'estudiar la receptibilitat que tenien a la tuberculosi.

*En el cobai* : Hem preparat tres lots de cobais, A, B i C.

A = cobais tiroïdectomitzats.
B = cobais testimonis.
C = cobais inoculats d'orpisol.

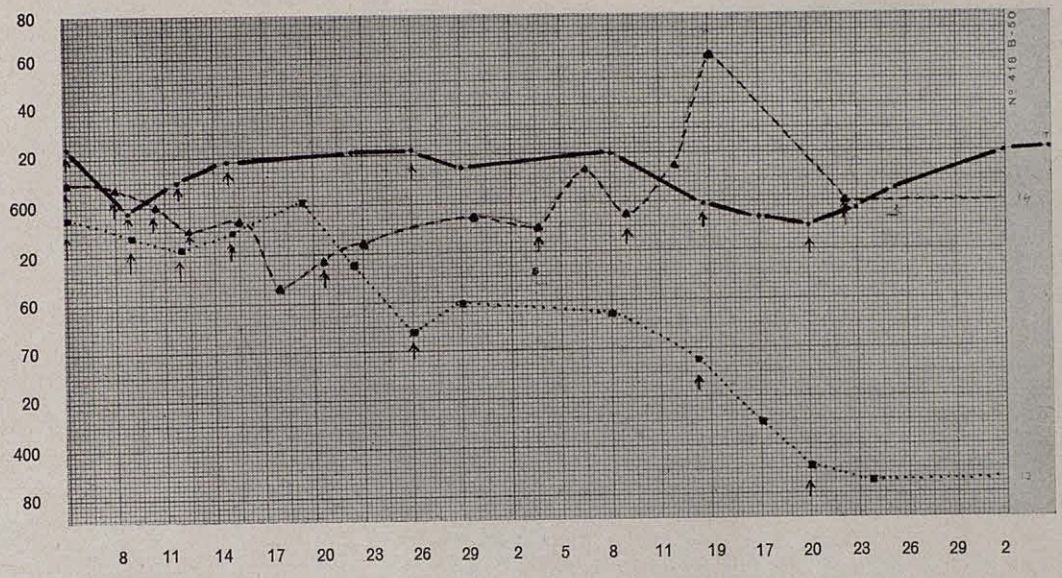
Ras i curt, hem assajat de fer un terreny anabòlic per via endocrina en A, per via química en C.

A continuació hem inoculat els tres lots de nou cobais amb bacil de Koch (via subcutània).

La mitjana de les gràfiques que acompanyem ens donarà idea del curs que han seguit aquests animals.

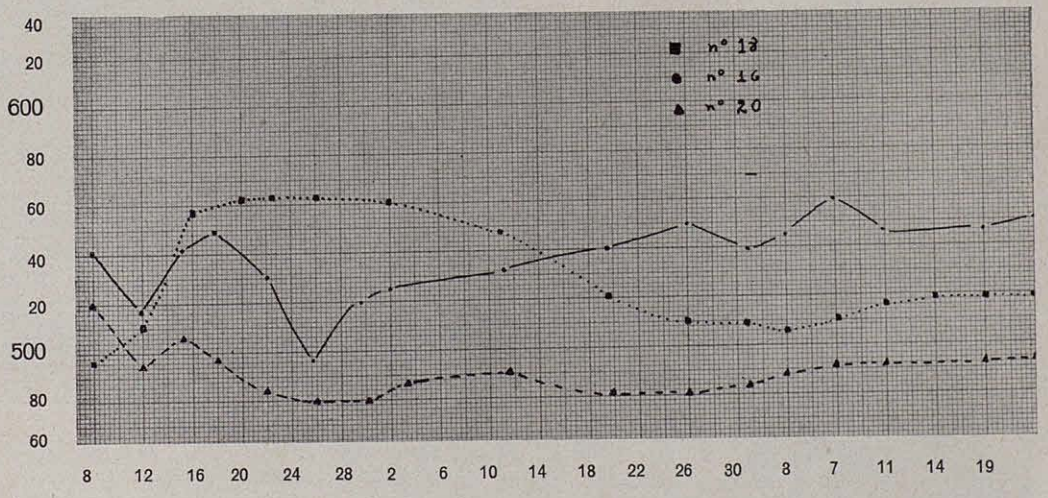
Cobais testimonis : Heus ací (gràfica 1) la corba de pes :

En ordenades hi ha els grams de pes, en abscisses els dies del mes. Noti's com tots els animals moren. Aquestes corbes ens donen la mitjana. Tots els cobais van ésser inoculats el dia 8. Als 35 dies ja comencen a mo-




Gràfica núm. 2

Corbes de pes
Cobais tiroidectomitzats
Inoculats b. Koch. el dia 8.




Gràfica núm. 3

rir. Tots acaben amb lesions específiques. *In loco,* es fa un gros abscés amb sortida d'un pus espès i abundants bacils de Koch.

Per contra, la gràfica obtinguda amb els inoculats d'orpisol és la posada a segon terme :

En aquesta gràfica (núm. 2), abscisses i ordenades tenen el mateix sentit que en l'anterior. En el lloc que marca una sageta vol dir que aquell dia es va subministrar a l'animal una injecció de 2 c. c. d'orpisol amb blau de metilè (leuco-derivat). Noti's que els cobais sobreviuen indefinidament a la inoculació de tuberculosi que també té lloc el dia 8.

Finalment, la gràfica núm. 3, és la que correspon als cobais prèviament tiroïdectomitzats :

La tiroïdectomia del cobai número 20 (fig. núm. 4), va ésser practicada el dia 8 d'agost de 1934. El testimoni histològic de la peça és el que acom-

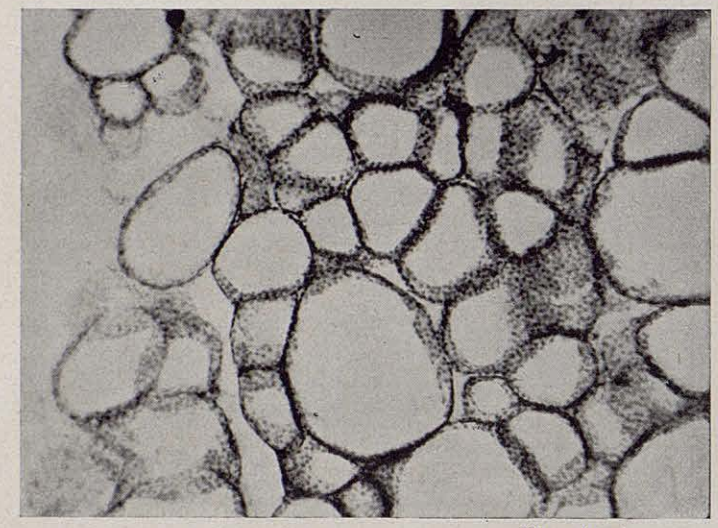


Fig. núm. 4

les molt plenes de líquid colloide com se pot veure en la micro núm. 5 que acompanyem. Se li inocula bacil de Koch, als 20 dies de la intervenció.

El cobai núm. 16 va ésser operat el dia 12 de juliol i fins al cap de vuit setmanes no s'inocula de bacil de Koch. La micro n.° 6 adjunta mostra també una abundància de teixit colloïde.

D'aquestes primeres experiències se'n pot recollir en primera aproximació, una afirmació important i és que el terreny braditòfic, sigui provocat per via endocrina o química, és d'una resistència especial per a la tuberculosi.

*En el gos*: Si per contra, extirpem el pàncreas, per tal de treure el primer factor endocrí de predominància anabòlica, farem un terreny de tipus catabòlic. Per tant, apte per a deixar assentar lesions tuberculoses.

Després de fer la pancrectomia subministrem insulina, per tal que l'animal pugui sobreviure. La inoculació intraperito-

panya. Abans de l'operació pesava 402 gr. Als 30 dies s'inocula de bacil de Koch (80 milions) i pesa 510 gr.. Ha augmentat més de 100 gr. als 30 dies de la intervenció.

El cobai número 18 va ésser operat el dia 28 d'agost. Pesava 476 gr. El testimoni microgràfic de la peça extirpada presenta unes vesícu-

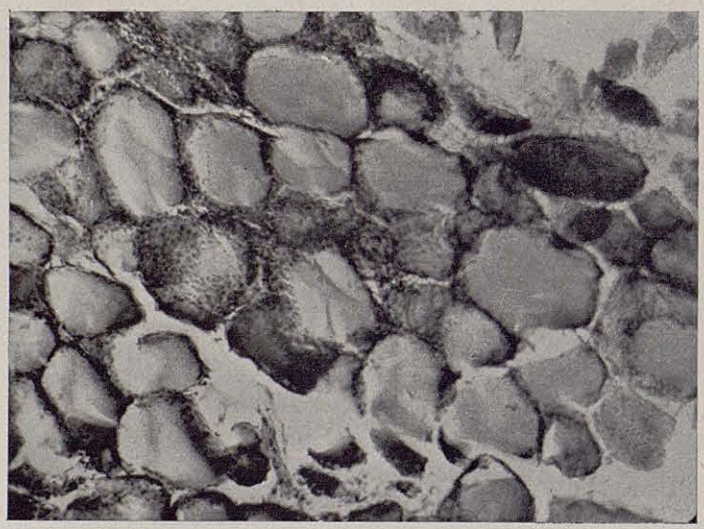
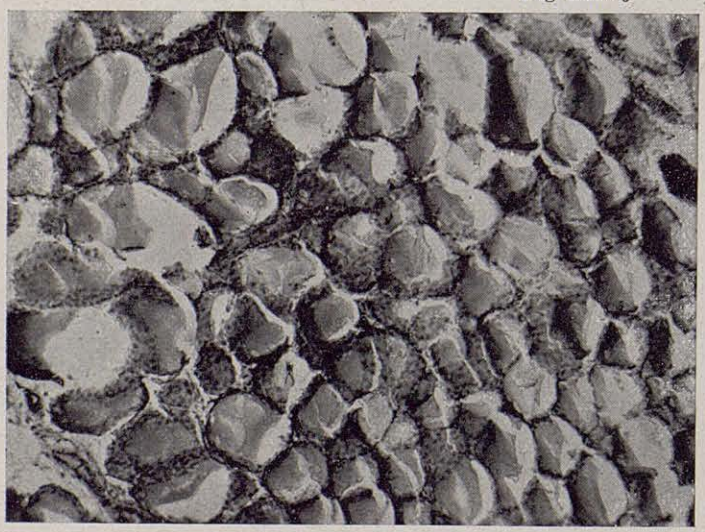


Fig. núm. 6

Fig. núm. 5



neal de bacil de Koch provoca lesions específiques i l'animal mor abans dels 90 dies.

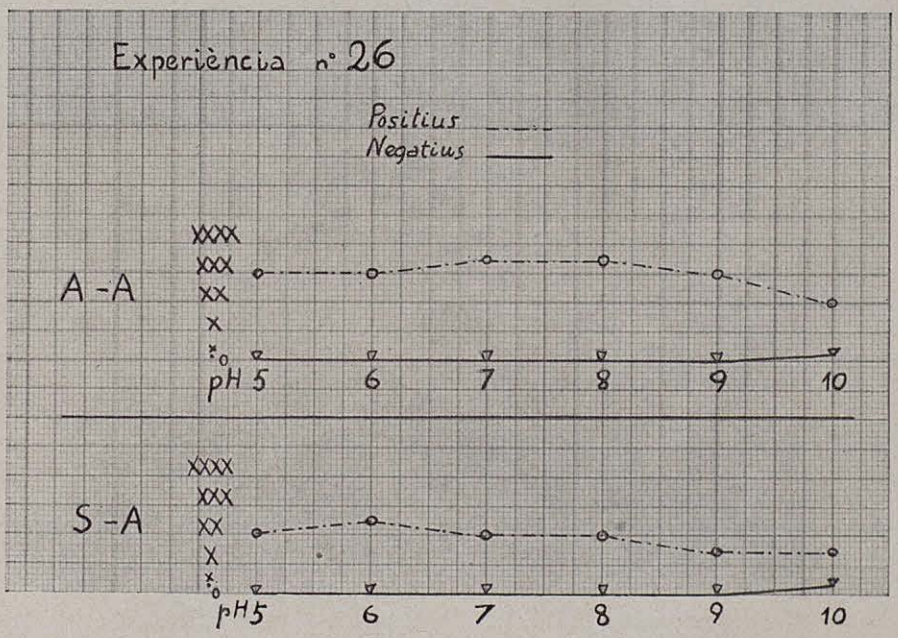
Per contra, la mateixa inoculació en gossos testimonis, no arriba a tuberculitzar l'animal. Només una vegada hem trobat un abscés sense reacció general. Un cop obert sortia un pus espès que contenia abundantíssim bacil de Koch.

Steinbach i Deskowitz (9) fan aquestes mateixes experiències gairebé simultàniament amb les nostres. Els resultats que obtenen són idèntics als que hem obtingut nosaltres. Ells treballen amb lots de 6 gossos testimonis i altres tants de pancrectomitzats.

*Observacions clíniques*

Aquesta relació estreta entre pàncreas-taquitròfia i receptibilitat tuberculosa l'hem pogut constatar encara en un diabètic tuberculós d'evolució gravíssima que nosaltres hem pogut estudiar.

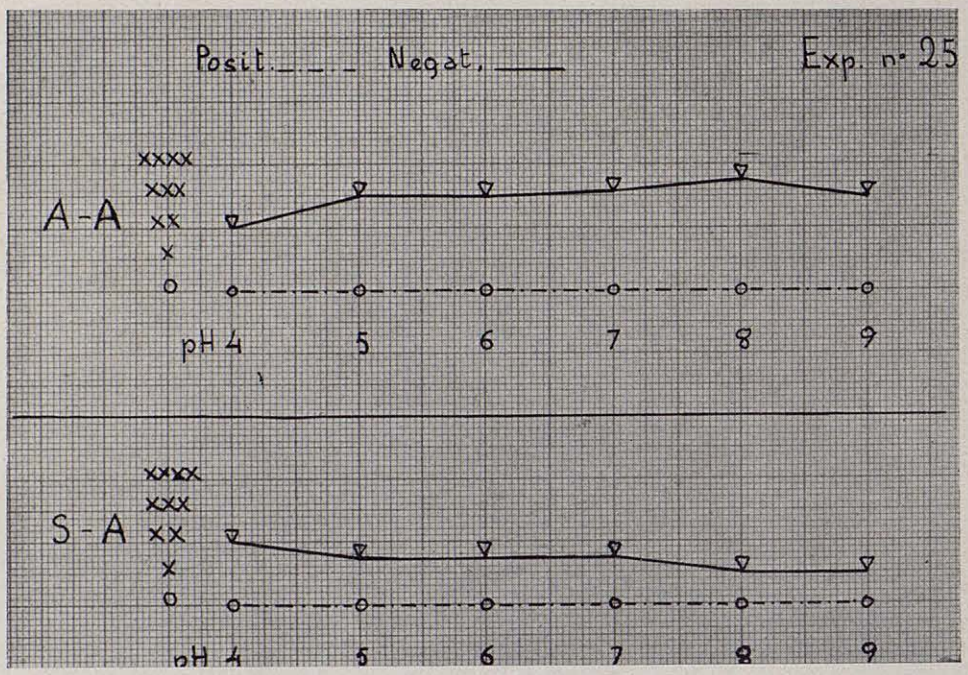
Abans citarem un cas de Thannhauser (10) : De bon antuvi aquest autor




Gràfica núm. 7

| pH | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − |
| Voltatge . . . . . | 24 | | 26 | | 25 | | 25 | | 23 | | 26 | |
| Alcohol Acetona . . . . . | × | O | × | O | × | O | × | O | × | O | × | · |
| | × | | × | | × | | × | | × | | × | |
| | × | | × | | × | | × | | × | | | |
| | | | | | x | | x | | | | | |
| Sulfat amònic . . . . . | × | O | × | O | × | O | × | O | × | O | × | · |
| | × | | × | | × | | × | | x | | x | |
| | | | x | | | | | | | | | |

11330




Gràfica núm. 8

| pH | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − |
| Voltatge | 25 | | 25 | | 22 | | 27 | | 25 | | 24 | |
| Alcohol Acetona | O | × | O | Fl. × | O | fl. × | O | × | O | Fl. × | O | fl. × |
| | | × | | × | | × | | × | | × | | × |
| | | | | × | | × | | × | | × | | × |
| | | | | | | | | · | | x | | |
| Sulfat amònic | O | × | O | × | O | × | O | × | O | × | O | × |
| | | × | | x | | x | | x | | | | |

fa notar que la tuberculosi pulmonar és una complicació freqüent de la diabetis i és notori—diu—que en millorar el tractament dietètic de la diabetis, aquesta complicació es fa molt menys freqüent.

Guiessinger (11) fa l'autòpsia de tots els diabètics que passen per la seva clínica i troba que estan afectats de lesions pulmonars específiques el 42 per 100. Frerichs (12) en troba un 50 per 100.

V. Noorden (13), indica que entre els jueus del sud de Rússia la tuberculosi pulmonar complica molt més sovint la diabetis que a la població occidental.

Tot i amb tot, actualment es troben valors estadístiques molt més petites i és de molt interès remarcar que Thannhauser (14) ho atribueix al tractament dietètic rigorós que avui es fa portar als afectats de diabetis.

El fet més important a retenir és que quan el diabètic es complica de tuberculosi pulmonar els seus processos s'influeixen desfavorablement: Vegem el cas clínic que descriu Thannhauser:

«Jove de 14 anys, alumne d'estudis secundaris; antecedents de diabetis a la família. Fa tres anys es demostrà l'existència de glicosúria; llavors

la quantitat de glicosa ascendí al 4 %. El malalt havia estat sotmès a observació diverses vegades a l'hospital, i cada vegada se li havia donat l'alta sense tenir glicosúria ni cetonúria i amb una tolerància de 60 gr. de pa. Durant un any no sofrí cap observació; passat aquest temps tornà a ingressar a l'hospital en estat precomatós, el qual va desaparèixer mitjançant el tractament per insulina. Després d'un tractament de dos mesos abandona l'hospital, se li administren 30 unitats diàries d'insulina amb la corresponent quantitat de glícids. Després de prosseguir, al principi regularment, l'ús de la insulina, augmenten progressivament les forces del jove demacrat, i prescindeix de la insulina per economia. Coma d'aparició brusca; el pacient ingressa a l'hospital en estat comatós, que també desapareix amb l'ús de la insulina. Pel tractament continuat durant diversos mesos amb l'administració de 30 unitats diàries d'insulina, s'aconsegueix mantenir el pacient sense glicosúria ni cetonúria. De sobte, i sense cap fenomen prodròmic, es desenrotlla una pleuritis seca del costat dret i a continuació infiltració tuberculosa del lòbul pulmonar superior dret. La infiltració tuberculosa provoca en poc temps la fusió, de manera que tot el lòbul superior es torna gairebé una gran caverna. El procés s'estén ràpidament al pulmó esquerre. Des del començ de l'afecció tuberculosa fins a l'acabament per mort, només transcorren tres o quatre setmanes. Durant la greu afecció tuberculosa, acompanyada de febre de mitjana intensitat, el pacient, mitjançant l'administració d'insulina, es conserva sense glicosúria i només algunes vegades va tenir indicis d'acetona.»

Això compagina amb els dos casos nostres que donem a continuació. Es tracta de dos malalts tuberculosos i un d'ells diabètic avançat. Ens sorprèn l'accident de no trobar cap punt isoelèctric, almenys des de pH 5 fins a pH 10. Volguérem repetir l'experiència per tal d'eixamplar la zona dels pH, i el malalt havia mort a les 24 hores. Ací tenim els resultats.

Malalt, Josep Montserrat, 50 anys. 50 gr. de sucre. Tuberculosi cavitària avançada. Acetonúria. El dia 3 d'abril 1934, se li treu sang per mirar-li el punt isoelèctric. S'opera amb sèrum barrejat amb 120 c. c. d'aigua fisiològica. Els valors obtinguts són els de la gràfica núm. 7.

El que més crida l'atenció d'aquests resultats és la inversió total i a tots els tubs, de la càrrega elèctrica perimicelar. Demés hi ha una manca absoluta de punt isoelèctric (almenys pH 5 i 10), tanmateix com si els pròtids de la sang haguessin perdut la seva característica d'ésser amfoters.

A les 24 hores d'haver-li extret sang, el malalt havia mort amb una quantitat forta de sucre a l'orina, bo i que se'l medicava amb insulina.

Només havíem tingut un altre cas sense punt isoelèctric comprès entre 5 i 10. És el que donem a continuació: Malalta, J. Aresté. Pneumotòrax bilateral Tractada amb sanocrisina. Aquesta, però, com es pot veure (gràfica 8) pels valors adjunts, no dóna inversió de càrrega micelar. Amb tot, la malalta mor al cap de molt poc temps.

Grafe (15) també afirma que entre les malalties que amb major freqüència compliquen la diabetis cal citar la tuberculosi i afegeix més endavant: «en general es pot admetre que les formes lleus de diabetis queden influenciades favorablement per una tuberculosi, mentre que en les diabetis avançades la tuberculosi és una complicació calamitosa».

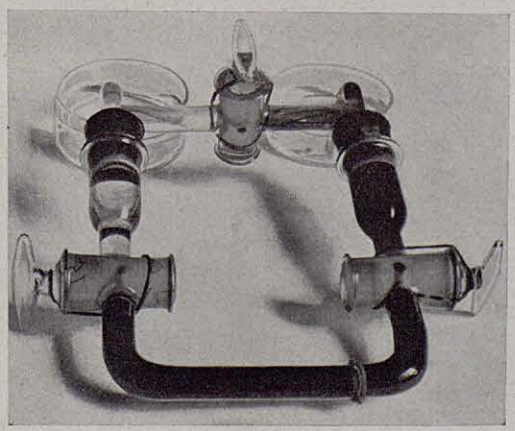


Fig. núm. 9

1133

Es així mateix eloqüent el cas invers; la tolerància dels tuberculosos a les dosis altes d'insulina. L'exemple que donem a continuació, de Grafe, correspon a una dona de 40 anys.

*Resistència relativa a la insulina en la diabetis associada a tuberculosis*

| Data | Alimentació | Dosis d'insulina — Unitats | Glucosúria gr. | Acetona | Glicèmia 0/0 | Observacions |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 març | 2.000 - 2.200 calories diàries, 80 gr. d'hidrats de carbon i prop de 50 gr. de proteïnes. | 70 | 23.0 | — | 0.200 | Des del 22 gener, 70 unitats. |
| 15 » | Igual | 70 | 17.9 | — | — | |
| 18 » | » | 70 | 29.5 | — | — | |
| 20 » | » | 70 | 30.4 | — | 0.295 | |
| 22 » | » | 80 | 29.4 | — | — | |
| 24 » | » | 90 | 27.6 | — | — | |
| 29 » | » | 100 | 23.7 | — | — | |
| 28 » | » | 120 | 30.6 | — | 0.230 | |
| 30 » | » | 120 | 27.5 | — | — | |
| 4 abril | » | 30 | 14.8 | — | — | |

Tot sembla coincidir amb un terreny catabòlic idoni per a la tuberculosi. De vegades es diria que la tuberculosi fa involucionar un procés diabètic lleu. Això ha fet dir a Lundberg (16) que probablement durant el procés tuberculós es lliuren a la sang productes resultants de la proteolisi—la agmatina?—que farien una acció semblant a la de la insulina.

Rosemberg (17) opina així mateix després d'haver comunicat algunes observacions sobre casos de tuberculosis que han fet involucionar diabetis incipients.

Tot plegat ens sembla ben aprofitable. El bacil de Koch assenta en un medi d'oxidacions justament l'antagònic del terreny insular. La insulina provoca una bradotrofia, terreny anabòlic, de fortes reduccions. Per això en insuficiències avançades, quan el pàncreas està talment descompensat, un procés tuberculós incrementa i agreuja la situació deficitària al punt de vista anabòlic.

Per contra, en una diabetis incipient, un estímul taquitròfic — tuberculosi — pot representar una sobreexcitació insular i una involució aparent del procés diabètic inicial.

*Significació del terreny al punt de vista físico-químic*

Davant d'aquesta influència remarcable que té el procés òxido-reductor en el desenvolupament de lesions específiques, hem sistematitzat un treball de recerca físico-química, per tal de precisar la valor de les constants del terreny bio-

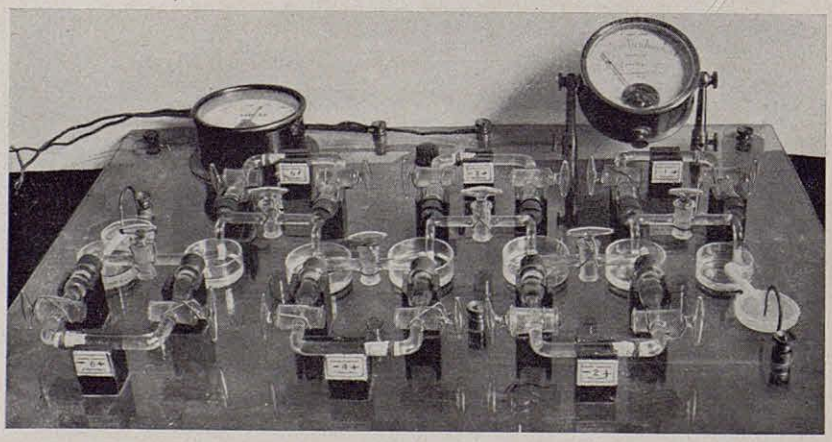


Fig. núm. 10

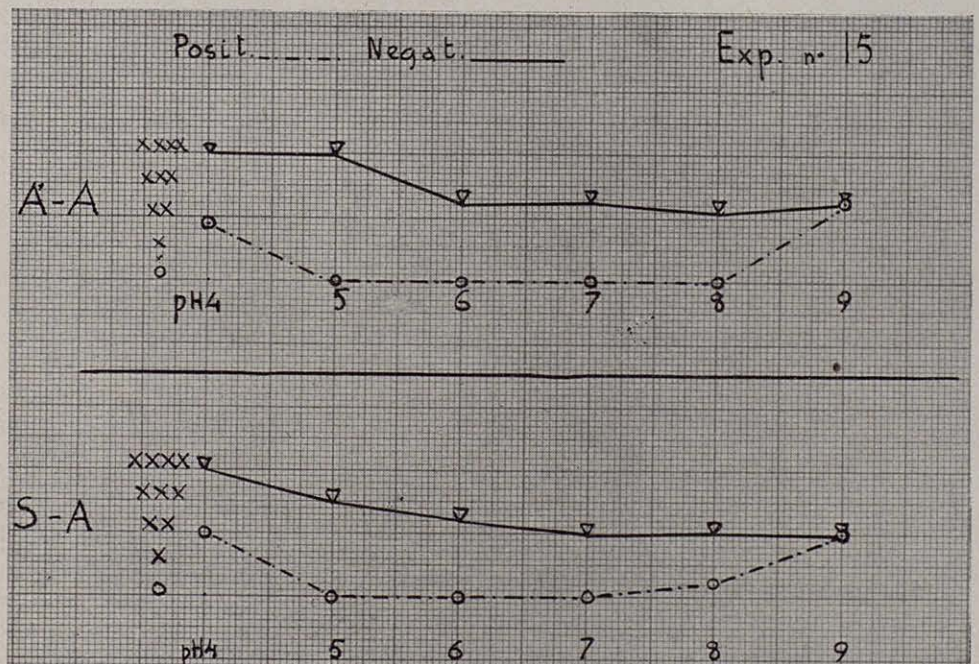
lògic. Al nostre entendre, només dintre d'unes determinades constants, podria evolucionar el bacil de Koch. Ençà i enllà es fa impossible la seva actuació.

Aquestes constants afecten a la naturalesa colloïdal dels plasmes tissulars per una banda, i a la seva funció respiratòria per una altra.

En efecte, els nostres teixits, a final de comptes, són complexes colloïdals estabilitzats més o menys, en funció del medi electròlit en què estan dispersos.

Per tant, el problema d'aquesta estabilització és un problema netament colloïdal. Per això ens ha semblat d'un gran interès estudiar el punt isoelèctric perquè així d'una vegada coneixíem, el pH, i el potencial de descart entre pH-pHi, que és el que ens ha de traduir la major o menor estabilitat dels colloides plasmàtics.

La recerca del punt isoelèctric a càrrec del Dr. Piñol (18) l'hem duta a terme per cataforesi i la tècnica detallada la descriu el Dr. Piñol (19) en un treball de recent publicació. A grans trets, es tracta d'un tub d'electroforesi com el que adjuntem (fig. 9). El plasma a estudiar es colloca entre




Gràfica núm. 11

| pH | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − |
| Voltatge | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | |
| Alcohol Acetona | × | × | O | × | O | × | O | × | • | × | × | × |
| | × | × | | × | | × | | × | | × | × | × |
| | | × | | × | | x | | x | | • | x | x |
| | | × | | × | | | | | | | | |
| Sulfat amònic | × | × | O | × | O | × | O | × | x | × | × | × |
| | × | × | | × | | × | | × | | × | × | × |
| | | × | | × | | x | | | | | | |
| | | × | | | | | | | | | | |

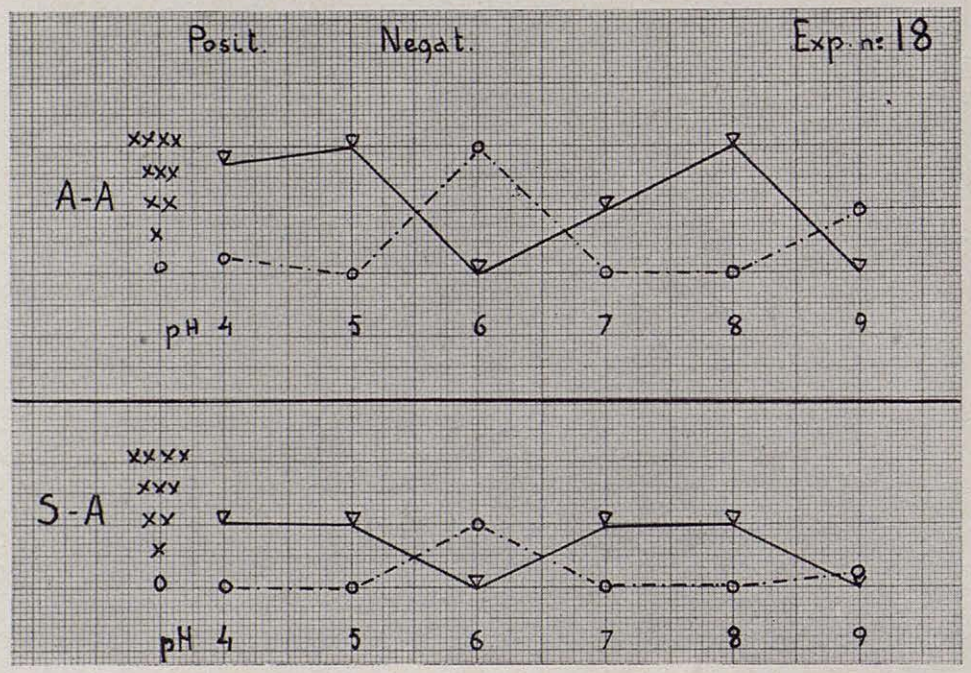
11330

les claus del tub en U. En les respectives branques s'hi disposa l'aigua fisiològica al mateix pH del líquid plasmàtic.

Aquest tub es repeteix sis vegades .Cada tub s'omplena en condicions iguals, però, portant el líquid a pH diferent. Cal tenir bona cura d'estabilitzar 6 pH diferents i sempre disposar l'aigua fisiològica al mateix pH del líquid problema. Els sis tubs es disposen en sèrie fent una bateria de tubs de cataforesi com indica l'esquema del gravat núm. 10.

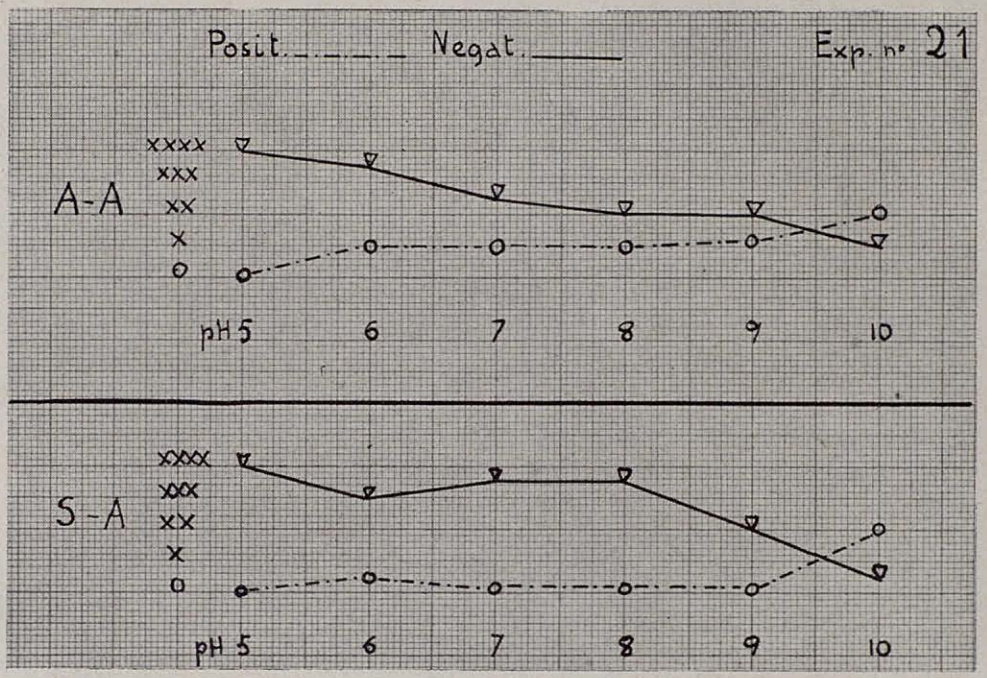
Després de passar-hi el corrent elèctric, temps suficient perquè es polaritzin les micelles en una de les dues branques, es mira separadament el contingut d'aquestes per tal d'escatir el moment de la inversió de la càrrega micellar.

Els resultats obtinguts respecte d'aquesta constant, són estudiats detalladament pel Dr. Piñol en una altra banda. Ací apuntarem que en el terreny tuberculós hi ha sovint, un desplaçament cap a l'esquerra. Les quatre experiències que donem a continuació (gràfiques 11, 12, 13 i 14), remarquen que el pH es troba per damunt de 8,5. Per tal, fortament desplaçat de la seva valor normal.




Gràfica núm. 12

| pH | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − |
| Voltatge . . . . . | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | |
| Alcohol Acetona . . . . . | x | × | O | × | × | O | • | × | O | × | × | O |
| | | × | | × | × | | | × | | × | × | |
| | | × | | × | × | | | | | × | | |
| | | x | | × | × | | | | | | | |
| Sulfat amònic . . . . . | O | × | O | × | × | O | O | × | O | × | x | O |
| | | × | | × | × | | | x | | x | | |




Gràfica núm. 13

| pH | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − |
| Voltatge . . . . . | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | |
| Alcohol Acetona . . . . . | O | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | | × | | × | | × | | × | · | × | × | |
| | | × | | × | | · | | | | | · | |
| | | × | | · | | | | | | | | |
| Sulfat amònic . . . . . | O | × | x | × | · | × | · | × | · | × | × | x |
| | | × | | × | | × | + | | | × | × | |
| | | × | | × | | × | | x | | | | |
| | | × | | | | x | | | | | | |

Notem, encara, que la gràfica núm. 19 palesa un punt neutre de segona espècie entre 5 i 6. No és infreqüent trobar un tercer accident d'aquesta constant que podria interpretar-se pel que Vles (20) en diu punts singulars.

De les nostres experiències fetes en aquest sentit se'n desprèn :

1.er Que la *reacció crítica* està notablement augmentada en el terreny tuberculós.

2.on Que en els casos greus, premortals, el punt isoelèctric no s'arriba a trobar ni a pH 10 i que per tant la *reacció crítica* pren un increment especial.

Recordem que la reacció crítica tradueix la diferència que hi ha entre el pHi i el pH del medi. Reiss (21) crida l'atenció sobre aquesta valor i afirma que en els teixits rigorosament fisiològics és sempre molt petita, no depassant gairebé res de la unitat.

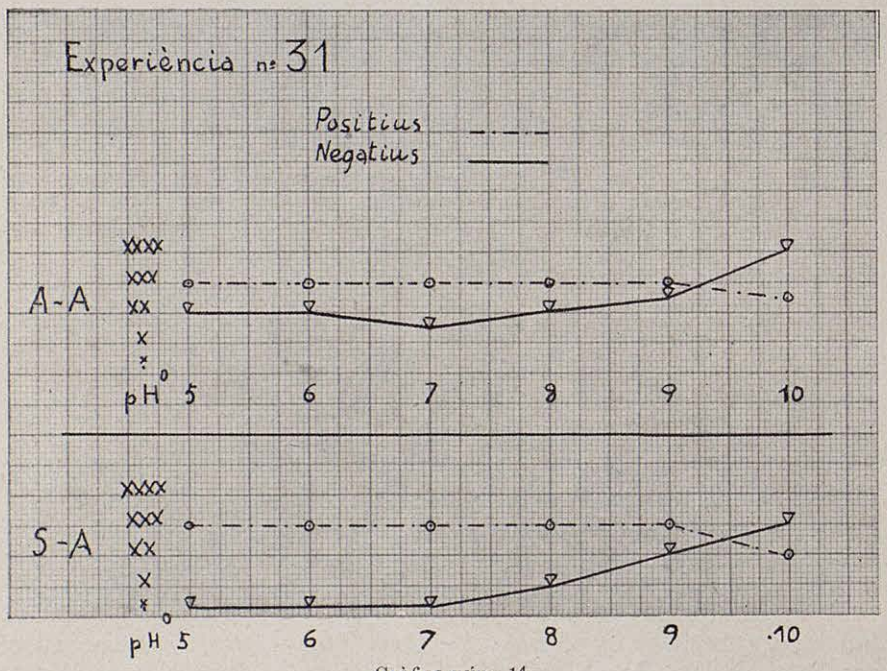
Nosaltres l'hem trobada duplicada, triplicada i quadruplicada en alguns casos de tuberculosi. Vles (22) demostra que en una gran part de trastorns patològics, es compromet la intimitat físico-química del protoplasma i dels humors, i que aquesta modificació és palesa perquè s'acostuma a augmentar la valor de la reacció crítica.

Per això avui el punt isoelèctric (pHi) es considera com una constant biològica sensibilíssima. El seu desplaçament és un dels factors que condiciona el *terreny físico-químic,* adobat o refractari, a una determinada malaltia.

*Funció respiratòria*

Totes les coses vénen enllaçades en el llenguatge biològic més pur. El desplaçament del punt isoelèctric augmenta la dispersió de les micelles colloïdals del plasma. Per tant, augmenta l'estabilitat i la superfície total dels colloides. Això és una contribució a profit de les activacions moleculars, dels canvis electrònics, en una paraula, dels processos d'oxidació i en darrer terme de les funcions respiratòries.

Això és una comprovació més de la suposada alça de les funcions respiratòries característica de les lesions tuberculoses. En la simplificació molecular, hi ha simples dislocacions (primer graó de la fermentació de la glicosa) i canvis electrònics o veritables oxidacions. Tots aquests processos




Gràfica núm. 14

| pH | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − | + | − |
| Voltatge . . . . . | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | | 25 | |
| Alcohol Acetona . . . . . | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | × | × | × | × | × | x | × | × | × | × | × | × |
| | × | | × | | × | | × | | × | x | x | × |
| | | | | | | | | | | | | × |
| Sulfat amònic . . . . . | × | · | × | · | × | · | × | × | × | × | × | × |
| | × | | × | | × | | × | | × | × | × | × |
| | × | | × | | × | | × | | × | | | × |

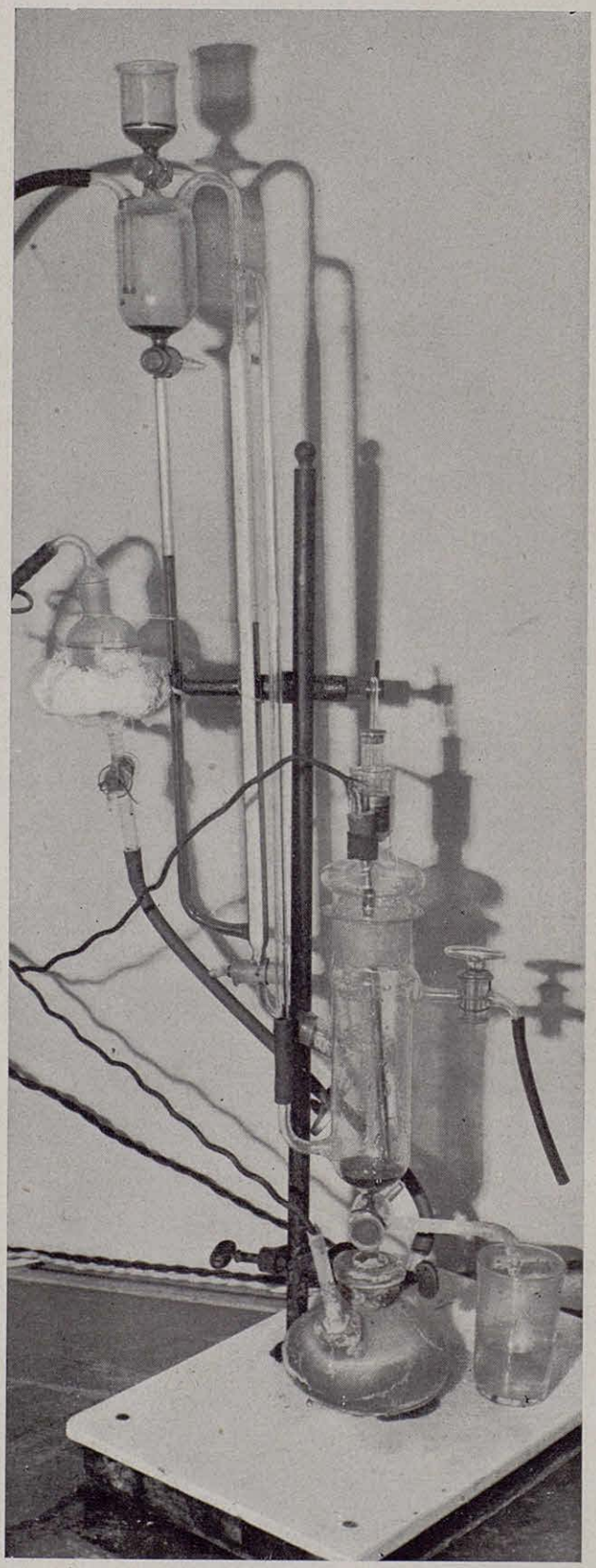


Fig. 16

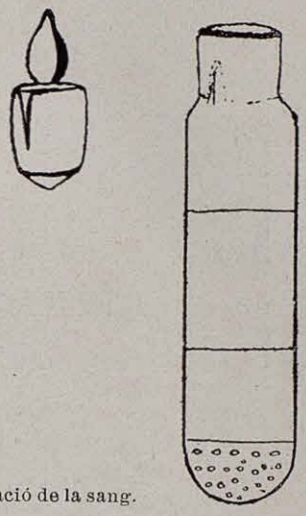


Fig. 15
Tub de captació de la sang.

tenen un peu d'increment així que augmenta la superfície colloïdal o la dispersió micellar. Si s'esdevé una cosa i l'altra tindrem un lloc adobat— físico-químicament parlant — per al creixement de les lesions específiques de Koch.

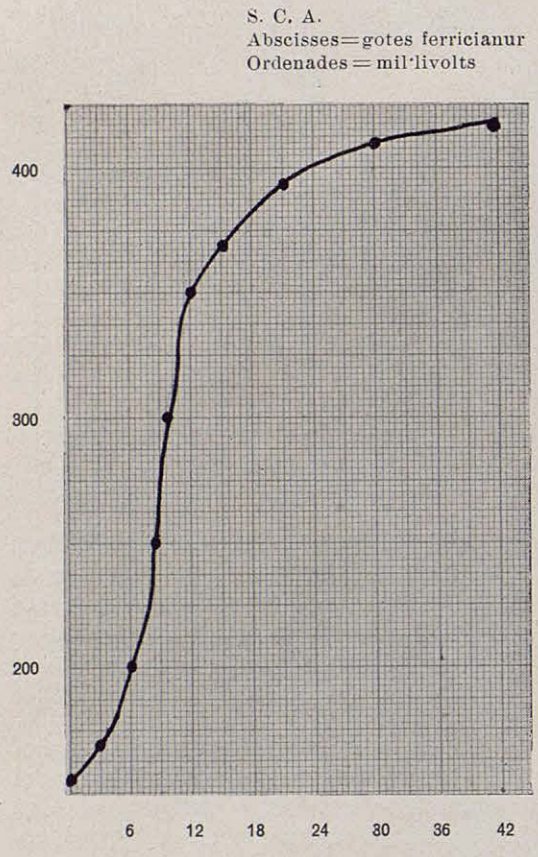
Ara bé, així com per fer la mesura de la dispersió colloïdal tenim el punt isoelèctric que en certa manera condiciona el tamany micellar, per conèixer exactament la taxa dels processos respiratoris tenim mesures indirectes que són :

1.er rH.
2.on Metabolisme basal.
3.er Quocient $\frac{C}{N}$ de l'orina.

*rH en els tuberculosos* : Aquesta constant ha de jugar un fort paper després de les condicions que com venim dient, es troba en el terreny tuberculós.

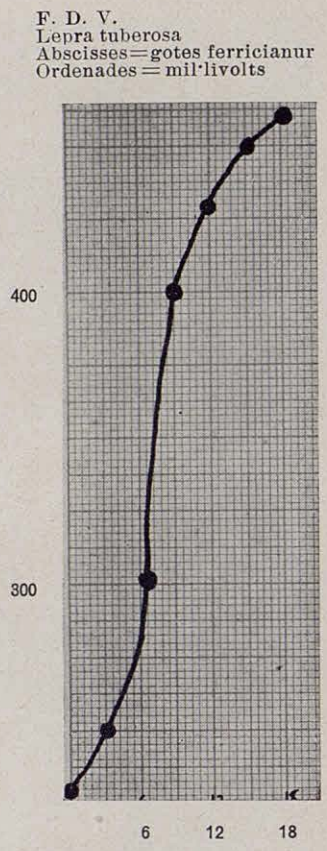
No se'ns escapa que la major importància ha de radicar en l'rH tissular i que aquest malauradament no l'hem pogut mesurar electromètricament. Tot el que es faci en pastetes o macerats, no tradueix, naturalment, la funció fina del teixit en plena activitat.

Nosaltres hem fet mesures en la sang, portades a cap pel Dr. Solduga (23) i la tècnica exacta de les quals ell mateix descriu en altra banda. La sang com a vehicle intermediari entre els teixits i l'exterior ens dóna un reflex de l'rH tissular.




Gràfica núm. 17

tipus normal




Gràfica núm. 18

*rH en sang de tuberculós.* — 1.er *Presa de la sang*: Per tal d'evitar tot contacte amb l'oxigen ambient, hem recollit la sang amb tubs anaerobis que permetin la desfibrinació i conservació de la sang.

El tub emprat, fet segons model de Solduga (24), consisteix en un recipient de vidre neutre de la forma que indica l'esquema adjunt (fig. 15). El tap té un dispositiu com els comptagotes que li permet tapar hermèticament amb el tub rigorosament ple. Tot el líquid que desallotja el tap amb el seu volum, és toluol que es deixa vessar perquè no té altra funció que la de fer una capa superficial isoladora.

Dintre d'aquest tub hi disposem boles per a desfibrinar la sang, barreja topall i toluol.

2.on *Mesura inicial*: D'aquesta sang protegida curosament de l'aire, en prenem 10 c. c. amb una pipeta prèviament posada al corrent de gas inert (N.). Tot plegat ho introduïm a la cambra anaeròbia de la pila Vles-Vellinger (25) i amb l'ajuda d'un potenciòmetre mesurem el potencial E per deduir-ne la valor rH en funció del pH (fig. 16).

Aquestes mesures inicials ens han permès classificar els resultats de les nostres experiències en sang de 4 tipus:

Valor inicial menor de 100 m. v.
Valor inicial entre 100 i 200 m. v.
Valor inicial entre 200 i 300 m. v.
Valor inicial superior a 300 m. v.

Ben entès que per la sang normal hem trobat sempre un valor que oscilla a l'entorn de 130 millivolts.

D'aquesta primera mesura ja podem treure partit estadístic. La mesura inicial de la sang tuberculosa es troba desplaçada dels confins normals

1133



en un gran nombre de casos. D'aquesta primera estadística es compten 42 casos de tuberculosi, dels quals 32 estan desplaçats enllà iençà de 100 i 200 mv.

Amb un marge d'oscillació més petit gairebé tots 42 es troben desplaçats. Adhuc en el cas d'admetre els marges de 100 i 200, tenim el 77 % de casos desplaçats.

3.er *Mesura de la reserva*: Hem començat per mesurar la capacitat de resistència a les oxidacions o, si volem, la reserva reductora que presenta la sang. Ara fem sistemàticament la capacitat de resistència a les reduccions, o també la resistència oxidant de la sang. D'aquestes no tenim encara prou experiències per a portar-ne estadística ni conclusions.

Per contra, en el camí fet amb l'oxidació (feta amb ferricianur a l'1 %) es dedueixen dues conseqüències que ens interessa remarcar:

1. Per bé que la corba de reserva respon sempre a la forma parabòlica que obtenia Clark (26), presenta una longitud d'abscissa diferent segons que estiguem davant d'un individu anabòlic o catabòlic.

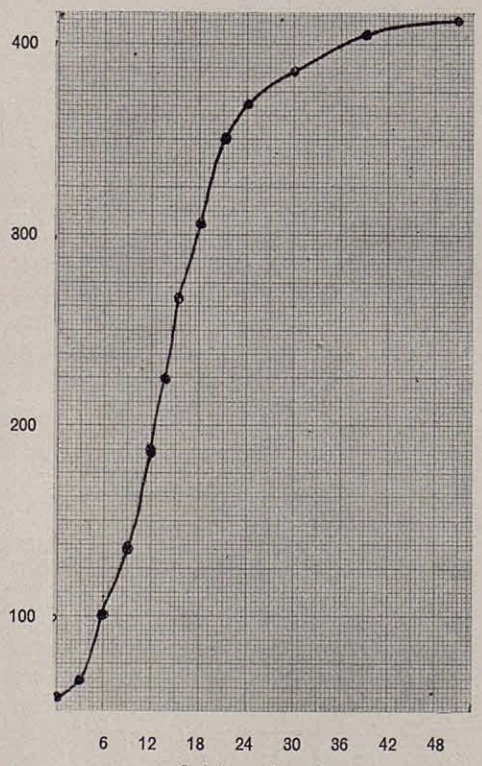
2. Els tuberculosos estan desplaçats no en un 76 % com en els valors de l'rH inicial, sinó en un 96 %.

Una vegada més trobem els individus anabòlics i catabòlics. Clínicament, serien els tuberculosos compensats i els descompensats. Els que engreixen i els que es desmineralitzen a gran tren. «Engreixar» vol dir limitar les oxidacions, vol dir crear un terreny físico-químic refractari al bacil de Koch, vol dir crear un tipus anabòlic.

A continuació donem tres exemples de gràfiques d'rH en sang, per tal de precisar el valor normal i els dos desplaçaments extrems que hem trobat en les nostres experiències (gràfiques 17, 18 i 19).

Són prou demostratives perquè s'hagi de justificar que en aquests processos hi ha un desplaçament del valor normal. Les oxidacions citològiques es troben fortament condicionades per la presència del bacil de Koch. Talment es diria que la tuberculosi és una malaltia de la nutrició. Les condicions biològiques més primordials del bacil de Koch afecten sobretot aquest aspecte del terreny físico-químic. Naturalment, i com veníem dient, en el sentit d'una exaltació dels processos d'oxidació. Una minva dels processos respiratoris crea un terreny impossible al bacil de Koch.

N.° 66. A. U., 46 anys.

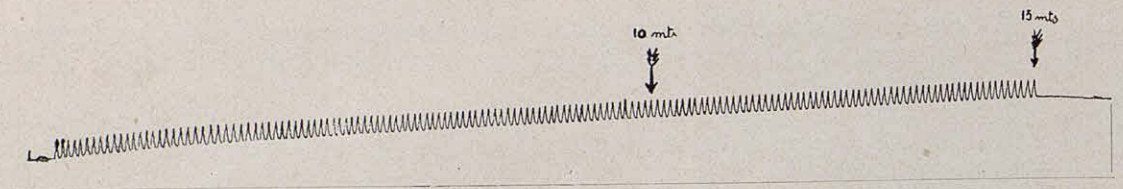



Gràfica núm 19

*Metabolisme basal*: Aquest valor tradueix la quantitat d'$O_2$ que entra al nostre organisme. Això no equival pas dir, com s'ha fet alguna vegada en clínica, que la mesura del metabolisme tradueix la de les oxidacions de l'organisme. Avui sabem, que no tot l'oxigen que juga un paper actiu en el nostre metabolisme, prové de l'aire de respiració. És ben sabut que a conseqüència de les transformacions químiques que sofreixen les substàncies orgàniques del cos, s'allibera oxigen aprofitable per altres processos químics.

Per altra banda, és ben sabut que per a dur a terme processos d'oxidació, ni menys precisa l'actuació directa o indirecta de l'oxigen.

Per aquesta raó, el metabolisme basal no es pot considerar com un exponent, que d'una manera molt fina tradueixi les oxidacions de l'organisme. Warburg (27) descriu teixits (retina de l'ull, testicle, etc., etc.) en els quals hi ha primordialment un procés de dislocació i d'oxidació, mentre que el procés d'oxidació és netament secun-




Gràfica núm. 20

**Exp. núm. 18**

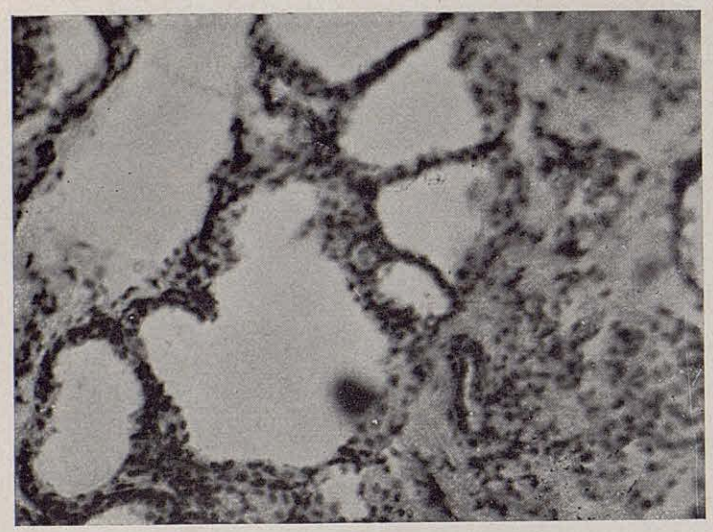
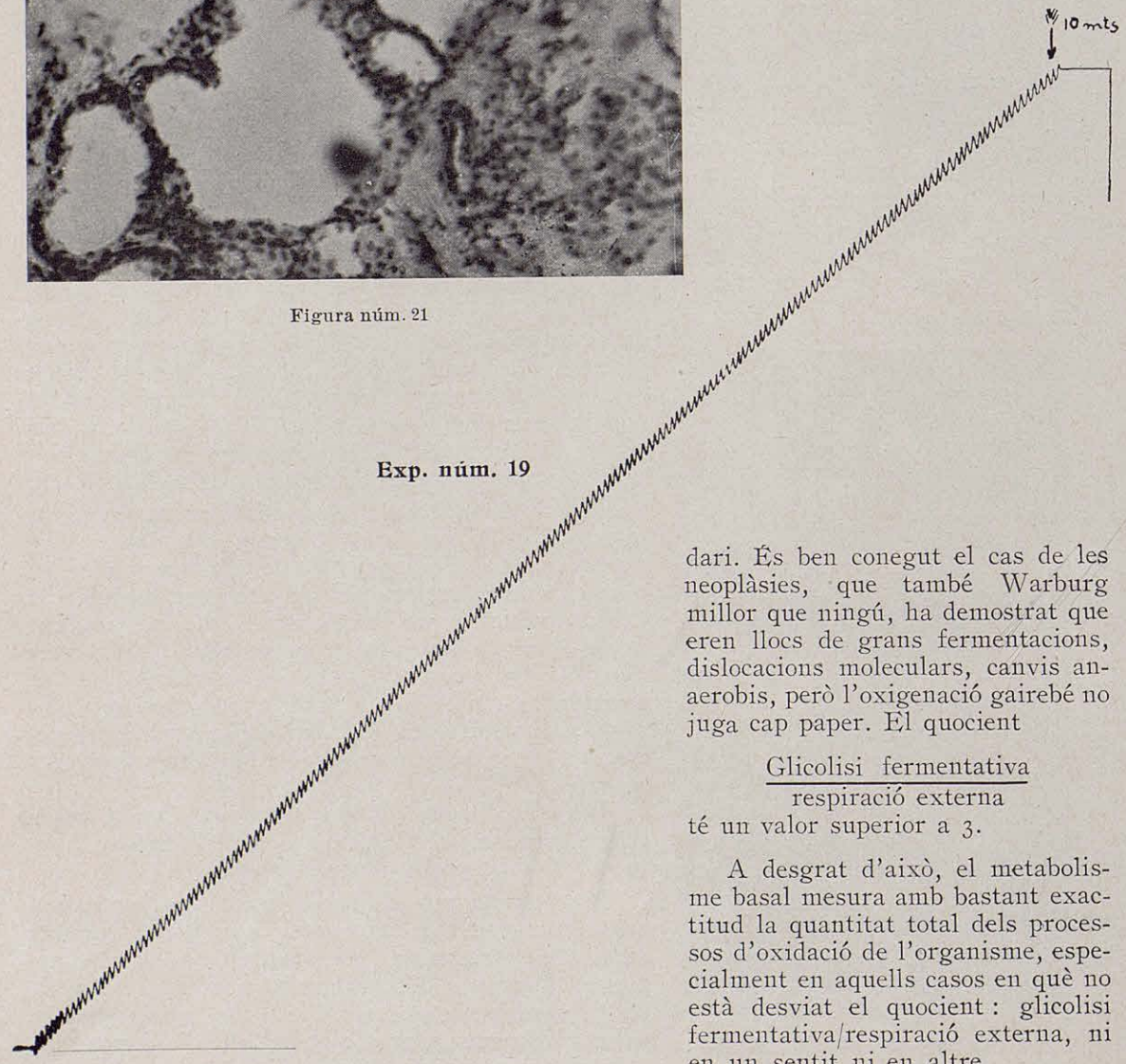


Figura núm. 21

Gràfica núm. 22



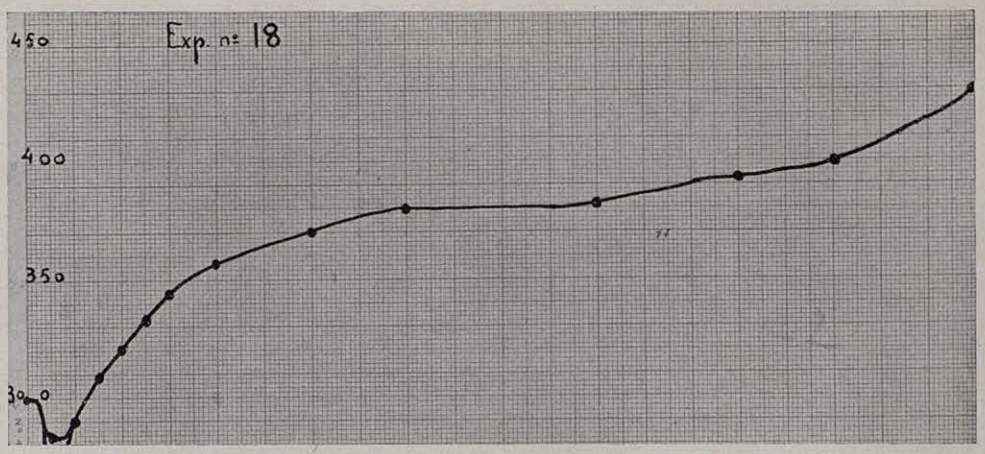

**Exp. núm. 19**

dari. És ben conegut el cas de les neoplàsies, que també Warburg millor que ningú, ha demostrat que eren llocs de grans fermentacions, dislocacions moleculars, canvis anaerobis, però l'oxigenació gairebé no juga cap paper. El quocient

$$\frac{\text{Glicolisi fermentativa}}{\text{respiració externa}}$$

té un valor superior a 3.

A desgrat d'això, el metabolisme basal mesura amb bastant exactitud la quantitat total dels processos d'oxidació de l'organisme, especialment en aquells casos en què no està desviat el quocient: glicolisi fermentativa/respiració externa, ni en un sentit ni en altre.



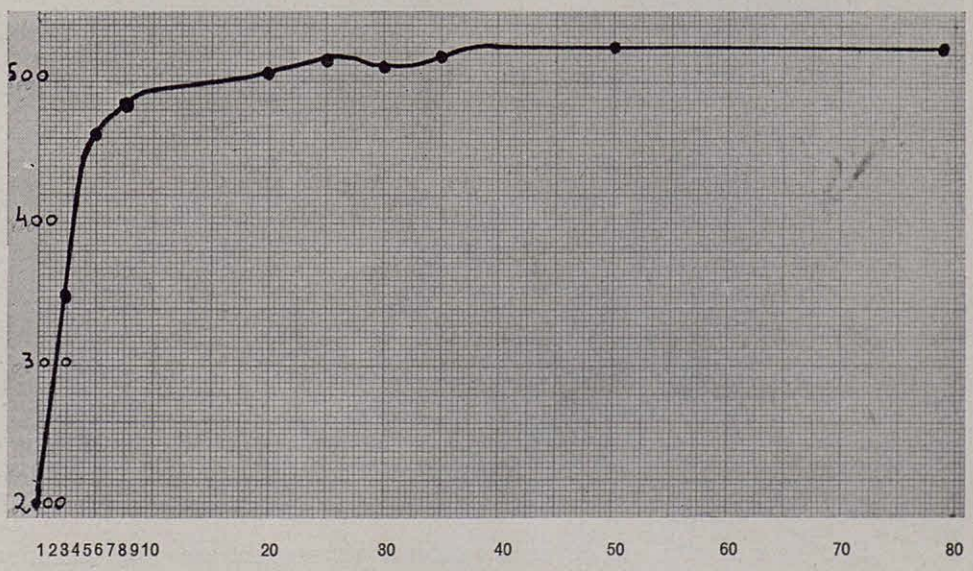

Gràfica núm. 23

Per reforçar aquesta afirmació, triarem unes quantes gràfiques de les que portem fetes darrerament, per tal d'obtenir terrenys anabòlics i catabòlics en gossos del Laboratori.

Vegem una gràfica corresponent a un gos hipertiroïdià. Dades: Gos negre, plaques blanques. Pes 9,500 gr. Metabolisme basal —71. Q. R. 0,65. La gràfica adjunta (gràfica 20) donarà idea del seu metabolisme comparada amb la següent, obtinguda del mateix gos, després de l'operació. S'intervé el dia 8 març 1935. Es troba una glàndula tiroide grossa, lobulada i endurida totalment com si estigués esclerosada. L'anàlisi micrográfica dóna abundant teixit intersticial en relació a les vesícules colloïdals, com es pot veure en l'adjunta microfotografia (fig. 21).

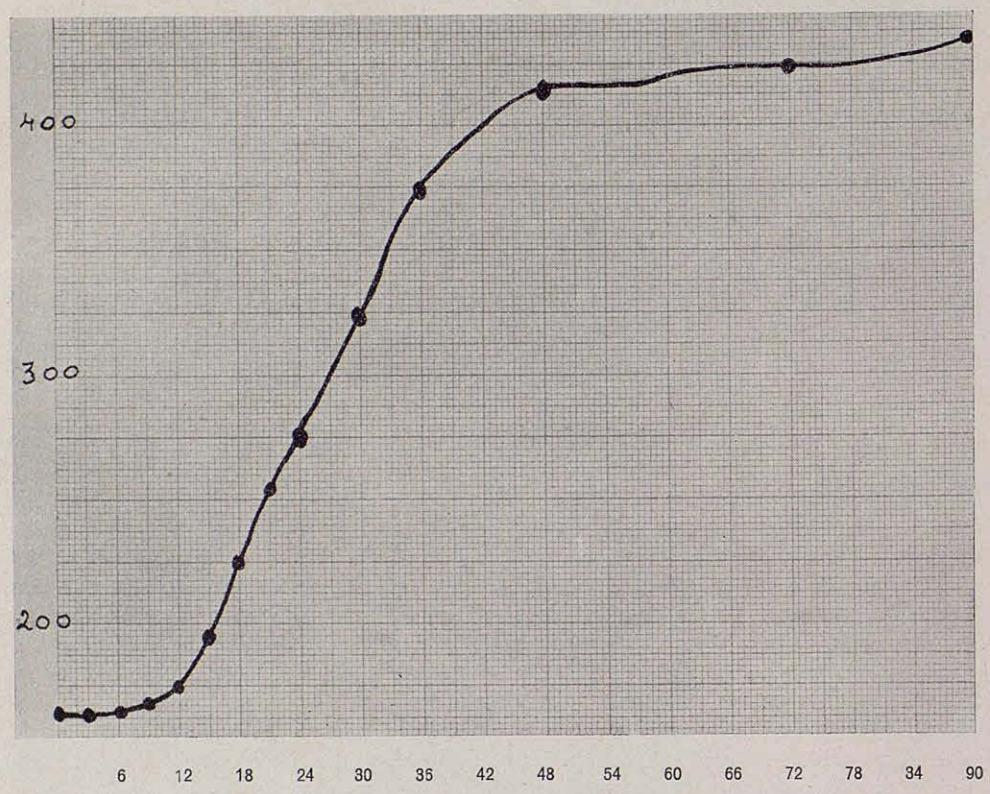
L'extirpació d'aquesta tiroide, portada a cap pel Dr. Piñol, va ésser molt laboriosa. Va ésser completament impossible alliberar les paratiroides, i a conseqüència d'aquesta paratiroïdectomia es van presentar tot seguit símptomes paratiroprivos. Envarament de les quatre potes, alcalosi, contraccions clòniques de les extremitats, sorolls de ventre, etc.

**Exp. n.º 19**




Gràfica núm. 24

**Exp. n.º 10**




Gràfica núm. 25

Se li injecta $Cl_2$ Ca al 10 % per tal d'apaivagar els símptomes tetànics. Als cinc dies sembla refet i li repetim el metabolisme basal. L'animal ha perdut 600 gr. en cinc dies. Té un aspecte demacradíssim. El metabolisme dóna per resultat: + 81,9. El Q. R.: 0,01. Temperatura rectal: 36°,8. La gràfica del metabolisme que adjuntem (gràfica 22), és netament diferent de l'anterior que feia —71.

No ens interessa discutir aquí l'anòmala reacció d'aquest animal davant d'una extirpació total de tiroide i paratiroide; diguem només que al cap de cinc dies va presentar una forta tumoració al ventre i va morir en plena demacració.

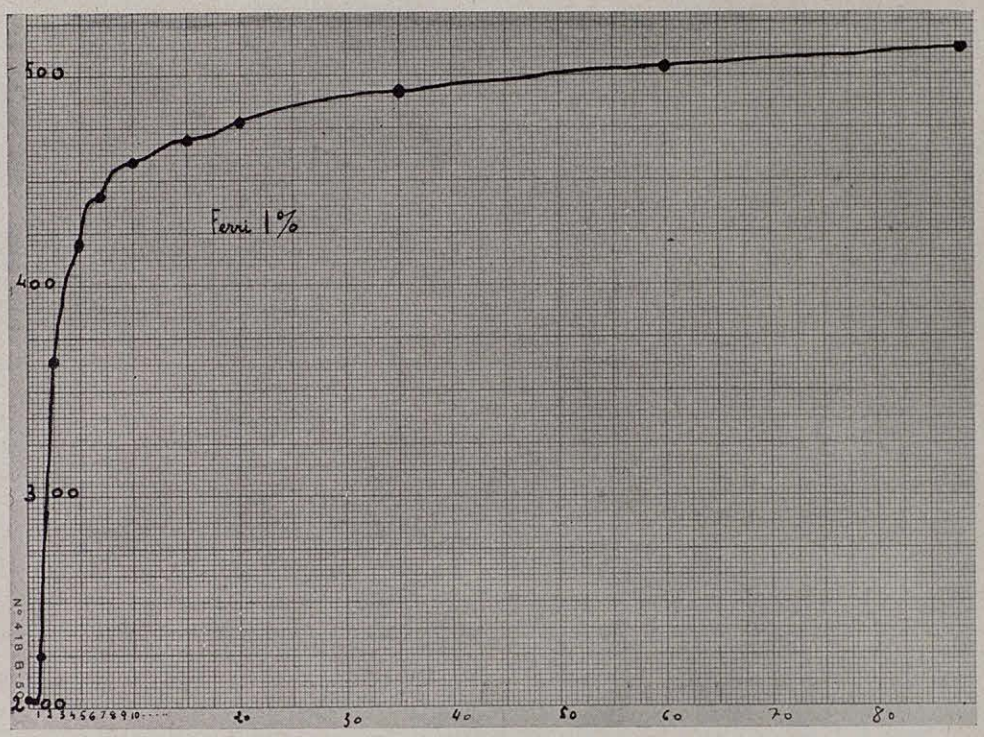
El que sí ens interessa fer veure és el paral·lelisme que sovint es presenta entre els valors d' rH en sang circulant i el metabolisme basal.

Vegi's, si no, aquestes dues gràfiques que donem a continuació. La gràfica 23 correspon al gos hipertiroïdià abans de la intervenció quirúrgica. Aquesta altra (gràfica 24) tradueix els valors rH del mateix gos, després d'haver-li fet la tiro-paratiroïdectomia. No costa gaire de seguir aquella divergència extraordinària que es registra espiromèticament, en els accidents d'aquestes dues gràfiques d' rH.

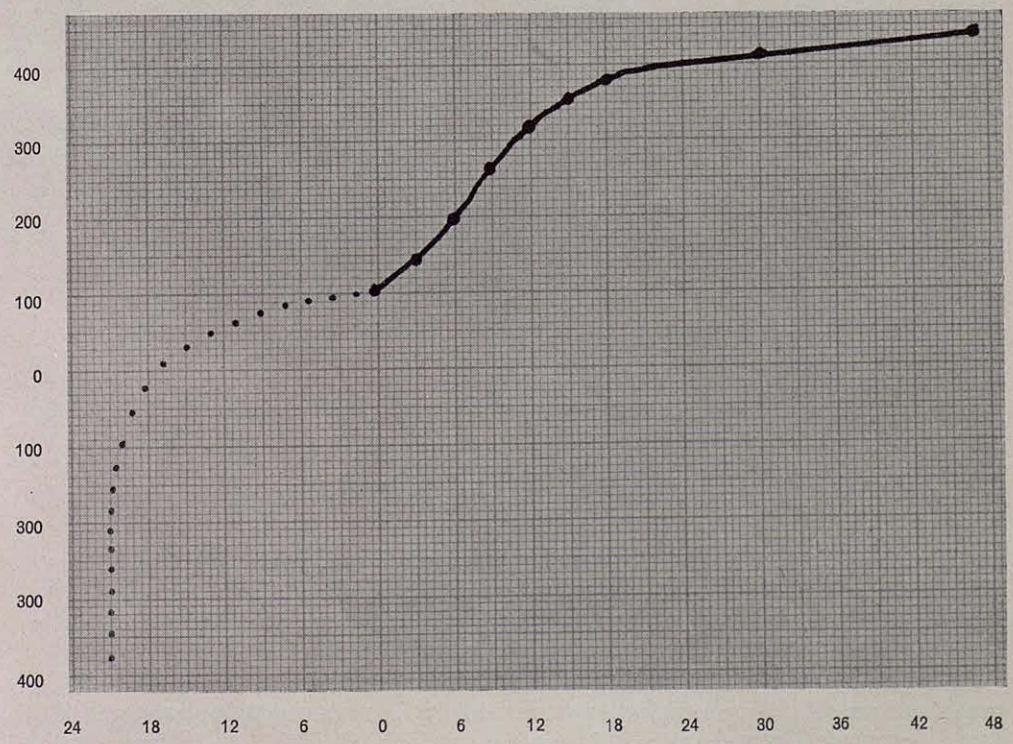
Molts altres valors podríem donar: Vegi's només dos gossos diferents. Els dos intactes en el sentit que els fem el metabolisme basal abans de sotmetre'ls a cap tractament quirúrgic ni experimental. L'un dóna un metabolisme basal de —19 i té la corba d' rH que ens indica la gràfica 25. Per contra, l'altre que dóna un metabolisme basal de +30 té aquesta altra corba d' rH de la gràfica 26.

La diferència sembla que es prou neta perquè puguem acceptar, almenys en determinades circumstàncies, un paral·lelisme entre les variacions del

**Exp. nº. 15**




Gràfica núm. 26



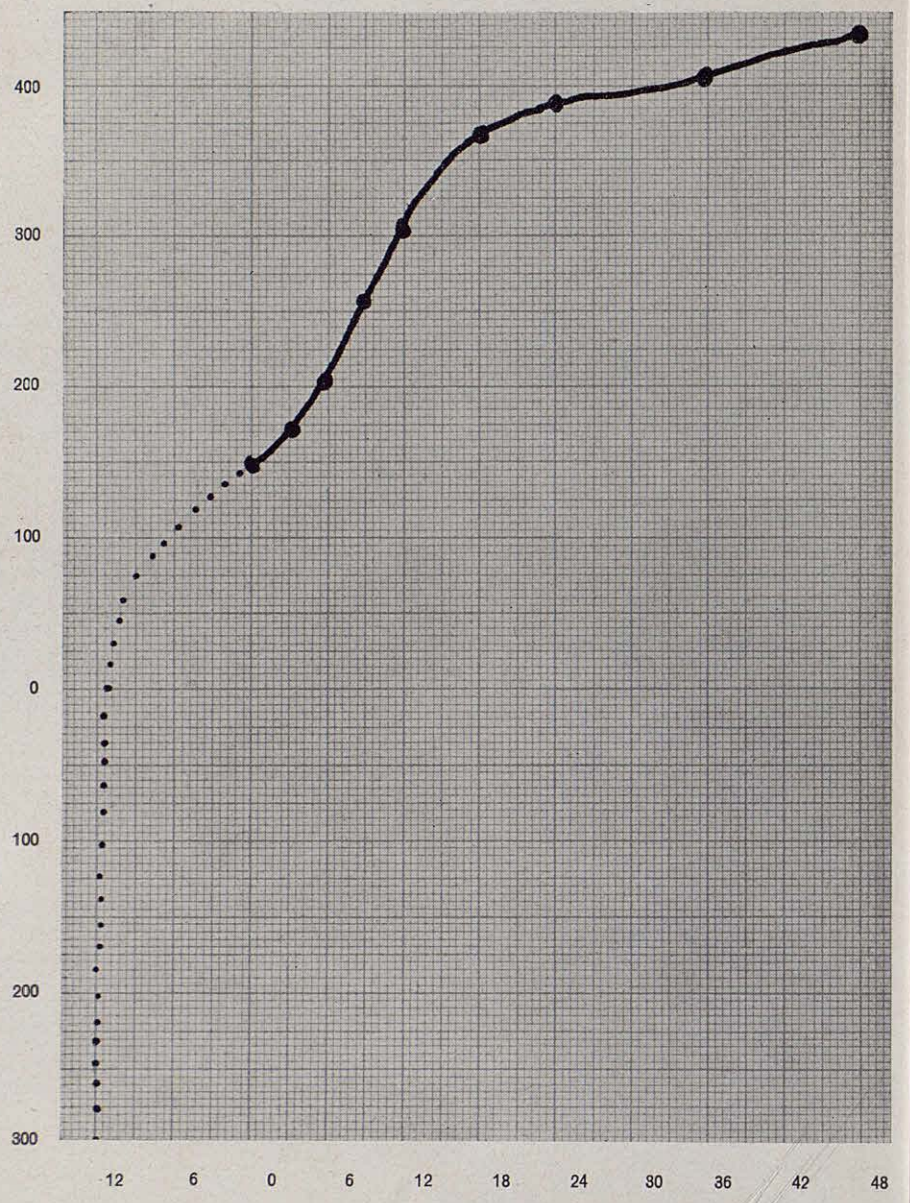

Gràfica núm. 27

metabolisme basal i la seva repercussió en les de l'rH de la sang.

Aquest mateix paral·lelisme l'hem pogut confirmar en les persones. Tenim ja bastants casos en els quals hem pogut fer ensems metabolisme basal del pacient, valor inicial d'rH en sang, corba de reserva oxidant i corba de reserva reductora.

Tots els valors concorden amb el mateix punt de vista. Vagin com a mostra dos casos: l'un d'un terreny anabòlic amb metabolisme basal baix; l'altre com a mostra de terreny catabòlic amb metabolisme basal elevat.

El primer cas és el malalt nostre n.° 84, Dolors Oliva Batalló. Metabolisme basal de —20. Diagnòstic: Goll hipotiroïdià (malalta de la Clínica del Dr. Cuatrecases). La corba d'oxidació i la de reducció obtingudes conjuntament vénen representades en la gràfica 27.




Gràfica núm. 28

Tot el trajecte puntejat es deu a l'addició successiva d'hidrosulfit per tal de fer el camí de la reducció i veure la resistència de la sang en aquest sentit. El traçat seguit correspon a la corba d'oxidació. Com sempre, les ordenades volen dir millivolts i les abscisses gotes de substància oxidant o bé reductora, afegida a la sang.

El segon cas correspon al malalt nostre n.° 86, Carme Cherta Esteller, 40 anys. Metabolisme basal +30. Diagnòstic: Goll tòxic. La seva corba d'oxidació-reducció, feta amb dues mostres de sang i en condicions idèntiques a les anteriors, dóna els valors indicats en la gràfica 28.

L'examen més superficial deixa endevinar que bo i ésser corbes de la mateixa família, difereixen fonamentalment per la reserva que presenten l'una tan diferent de l'altra.

Per totes aquestes raons ens sembla poder deduir que dintre de deter-

minats límits hi ha una certa relació entre la intimitat respiratòria i el metabolisme basal. Més endavant concretarem, però, la possibilitat que això no esdevingui així, quan es trenca el ritme de les oxidacions normals.

*Metabolisme basal i tuberculosi.* — Encara una vegada més tornarem a trobar els dos tipus anabòlic i catabòlic que corresponen al compensat i al descompensat.

Sovint, molt sovint, el tuberculós té un metabolisme basal exaltat. Valors de —15 i de +35 són els més corrents entre les tuberculosis examinades ací.

És curiós, però, que els autors no acaben de precisar un sentit definitiu al valor del metabolisme basal del tuberculós.

Davant d'aquestes dues modalitats tan netes que presenta la tuberculosi, enfront del metabolisme basal com enfront de qualsevol constant que s'estudiï, sovint veiem com el Clínic en treu la conclusió confusa que el metabolisme basal no és cap símptoma massa relacionat amb el procés específic de Koch.

Al nostre sentir, ho és, i és molt important. *Grosso modo,* ve a traduir el mal pronòstic i el bon pronòstic. La defensa amb compensació o la desmineralització i la mort. Perquè no tan sols el metabolisme basal augmentat és un símptoma, sinó encara una condició òptima per al creixement del bacil de Koch.

Exemples d'aquestes dues modalitats en citaríem de tots els autors. Kocher (28), per exemple, dedueix que les xifres del metabolisme basal dels tuberculosos no són gaire importants perquè des del sanatori de Trudeau fa 15 mesures i són totes normals. Afegim nosaltres que els 15 eren malalts apirètics. Tot amb tot, sovint ens trobem amb malalts específics apirètics que abasten un metabolisme basal enlairat. Grafe (29) troba un increment que va de + 20 a + 36 en set tuberculosos apirèctics, dels 10 que examina. Es tracta de processos oberts *no febrils.* I amb tot, l'increment metabòlic és ben manifest.

En canvi en els processos pirèctics gairebé sense excepció tots presenten un metabolisme basal enlairat, i molt sovint sense guardar proporció la petita febreta del tuberculós, amb l'increment considerable del metabolisme. Grafe dóna com a valors trobats en tuberculosos de + 50 fins a + 75 de desviació percentual del metabolisme en els tuberculosos pirèctics.

Per a nosaltres el problema és ben senzill. El tuberculós descompensat, té un terreny de grans oxidacions i això fa un cercle viciós. Aquest terreny és idoni pel bacil de Koch i aquest bacil fa lesions específiques que intensifiquen la desmineralització. Per això hi trobem un tipus catabòlic, pirèctic, etc., amb lesions tuberculoses de pronòstic greu, perquè el bacil té el medi de cultiu òptim al seu desenvolupament.

El tuberculós compensat, ha mobilitzat tots els seus ressorts braditròfics per tal de restaurar la catabòlia amenaçadora de l'organisme on assenta el bacil. El pàncreas primordialment es troba afecte en aquesta reacció perquè la seva hormona, la insulina, és especialment anabolitzadora i per tal específica per lluitar contra la taquitròfia. Per això sovint sembla que s'involuciona una diabetis incipient, si apareix una lesió específica no gaire avançada. Es tracta segurament d'una reacció pancreàtica de tipus funcional.

Si aquesta reacció orgànica és prou intensa, llavors apareix l'engreixament—tipus anabòlic—i la retrogradació de les lesions específiques, perquè en terreny de poques oxidacions el bacil de Koch no troba les constants físico-químiques indispensables al seu desenvolupament.

Això esquematitza les dues reaccions trobades pels diferents autors, en estudiar el metabolisme basal dels tuberculosos. Unes vegades augmentat, altres disminuït. Fem notar, però, que és molt més freqüent el primer que el segon cas.

*Quocient* $\frac{C}{N}$ — Però, ni que en algun cas de tuberculosi descompensada trobéssim metabolisme basal baix, no ens hauríem de sorprendre si ens recordem que ni tots els canvis del nostre organisme són processos d'oxidació, ni tots els processos en els quals es fa despesa d'oxigen es tracta d'una combustió. Recordem els processos d'hidroclàstia, desdoblament i dislocació, en els quals no hi ha despesa d'oxigen i són justament els que s'empren en la primera fase de la transformació dels glícids.

Per altra banda, no sempre que a l'organisme es fa despesa d'oxigen es fan processos d'oxidació, car és conegut el mecanisme de formació de glicogen a partir de l'àcid làctic, la qual exigeix una quantitat d'oxigen que serveix per a una síntesi oxidativa.

Totes aquestes consideracions més les que devenen dels treballs de Warburg (30) que hem al·ludit en un apartat anterior ens remarquen que el metabolisme basal només mesura la quantitat d'oxidacions d'una manera aproximada i sobretot en l'organisme que té un cert equilibri fisiològic dels processos catabòlics. Altrament, com diu Bickel (31), *l'organisme utilitza el primer oxigen que troba a mà sense tenir en compte la seva procedència pulmonar o dels desdoblaments de les substàncies orgàniques i les seves molècules.*

Així s'explica, per exemple, que el càncer no acusi un metabolisme basal alt, bo i que el teixit cancerós sigui de grans transformacions, però, aquí s'acusen primordialment les fermentacions, les desmotropies, les dislocacions anaeròbies, que donen lloc a una gran quantitat de teixit catabolitzat per bé que no s'arriba a la combustió aeròbia dels productes resultants, d'aquesta primera desintegració molecular.

Per un retard d'aquest tipus s'explica encara que Boothby i Sandifort (32) hagin trobat el metabolisme basal normal al 81 % dels obesos examinats. I és que el metabolisme basal només dóna compte de les combustions amb oxigenació, i si en un ritme normal aquestes són una traducció aproximada de la dinàmica total, quan s'exalten els mecanismes anoxibiòtics (càncer, gestació, etc.), o els oxibiòtics, aquella valor ja no tradueix els esdeveniments quantitatius que assenten en la intimitat tissular.

Es per totes aquestes consideracions que ens sembla de gran utilitat estudiar el quocient $\frac{C}{N}$ de l'orina dels tuberculosos, perquè en certa manera aquest ens pot donar una referència de les combustions hagudes en l'organisme afectat.

Nosaltres no tenim gaire experiència sobre aquest punt i ens haurem de referir sobretot als resultats obtinguts per altres investigadors.

Hem portat a cap, sobretot, mesures de nitrogen total en orines. Hem seguit la tècnica del micro-Kjheldal de Rivalta i aquestes mesures portades a cap per Pascual en el nostre Laboratori han donat sempre valors que oscil·laven entre 3,2 i 10,1 gr. Es evident que aquestes valors són més elevades que les ordinàries, però, també és evident que són molt més petites que les que hem trobat en altres infeccions en les quals no sembla jugar tant paper el terreny metabòlic, com són les pneumònies o les tifoides.

Bickel (33) fa un estudi especial del quocient $\frac{C}{N}$ per tal de precisar l'entitat patològica que ell en diu «carbonúria disoxidativa». Dintre d'uns certs límits troba que a major quantitat d'$O_2$ ingerit per la respiració, menor és la quantitat de carbon urinari, al qual anomena disoxidat perquè, d'estar totalment oxidat ($CO_2$), s'eliminaria pel pulmó.

Inversament, en minvar la quantitat d'$O_2$ respiratori, pujaria el carbon disoxidat de l'orina. Aquesta proporcionalitat, ell mateix cuita a dir que no és rigorosament constant, però, fa entendre com dintre de certs límits

acostuma a esdevenir així puix que és evident que si manca $O_2$ es complementa per una desintegració molecular, fent que la dislocació, o l'oxidació electrònica (sense $O_2$) alliberin el complement d'energia.

Per contra, si aquesta aportació d'oxigen és suficient, llavors no hi ha necessitat de lliurar-se energia per altres processos que els consuetudinaris de l'oxigenació.

Bickel diu textualment així: «Abans d'ocupar-nos més detalladament de les combinacions del carbon disoxidable en l'orina i bans d'estudiar la qüestió de l'origen de les diferents combinacions del carbon de l'orina—si procedeixen de pròtids, glicids i lipids—, anem a precisar la relació en què es troba el carbon disoxidable de l'orina amb el recanvi de gasos en el pulmó».

En voler investigar aquesta qüestió, partim del fet que l'aire expirat conté la major part de l'àcid carbònic format per oxidació durant el recanvi metabòlic. No és desacertat suposar que com més gran és el consum d'oxigen de l'aire, és a dir, el metabolisme basal d'un cos, més intensos són els seus processos d'oxidació, i que en aquests casos les substàncies que contenen carbon són completament cremades fins a formar àcid carbònic; d'aquesta manera podem imaginar-nos que amb l'augment de les oxidacions i amb l'augment de l'eliminació de l'àcid carbònic pels pulmons (puix que ambdós processos es verifiquen parallelament), disminueix considerablement la massa del carbon disoxidable de l'orina. Inversament, podem suposar que amb una disminució del consum d'oxigen de l'aire, és a dir, amb una reducció del metabolisme basal, la quantitat de carbon disoxidable de l'orina augmenta. Aquestes suposicions solament són certes en part, com ho demostra la següent consideració, en els casos de diabetis humana; el metabolisme basal pot ésser normal en casos benignes i en casos semi-greus i en canvi el carbon disoxidable de l'orina es troba augmentat considerablement pel contingut elevat de glicosa de l'orina».

L'estudi d'aquest carbon disoxidat en l'orina dels tuberculosos és de molta importància. Sovint es troba augmentat i és curiós constatar que s'incrementa d'una manera especial en els tipus catabòlics en els quals hi ha també un increment del metabolisme basal. La valor del quocient $\frac{C}{N}$ en l'orina del tuberculós, és variable. Bickel descriu un cas de tuberculosi pulmonar crònica acompanyat de caquèxia intensa en el qual trobem un quocient altament enlairat.

Cal remarcar, però, que Kauffmann-Cosla (34) descriu un altre cas en el qual el quocient era subnormal.

Bickel diu: «Citem almenys un exemple, la carcinomatosi i la tuberculosi com a malalties en les quals una acció tòxica produeix símptomes clínics que donen lloc a un increment del quocient $\frac{C}{N}$ de l'orina».

Aquesta afirmació està plena de sentit per a nosaltres. Ens ve a dir que el tuberculós és un terreny de grans oxidacions, així exògenes o respiratòries, com intramoleculars o anoxibiòtiques, i justament per aquesta tesi hem començat nosaltres. Allí on són augmentades les transformacions oxidatives, on hi hagi un augment de la respiració, hi haurà un terreny físico-químic idoni a l'evolució del bacil de Koch.

Nosaltres hem assajat *in vitro*, i *in vivo*. Aquesta afirmació de Bickel és una confirmació més a les nostres experiències.

*Abast del terreny físico-químic*

Parlar de promeses en un assumpte que tot just es troba en el seu inici experimental, escapa del rigor que ha de tenir la investigació. Si arri-

bem a confirmar el nostre punt de vista, serà hora de parlar d'una visió patogènica de tot el procés tuberculós.

Més enllà de la fisiopatologia, allò que justament interessa el Clínic i que afecta el pronòstic, diagnòstic i tractament, seria prematur tota profecia.

Diguem, però, que actualment tota la terapèutica de la tuberculosi recolza indirectament en un sol punt: l'*engreixament*. El crear un terreny *anabòlic* és el punt definitiu per a la pràctica mèdica.

Els antics ja ens deien que la *muralla del tísic era l'estómac*. Avui, la cura de sanatori, el tractament d'alçada, la cura de cebament tot va dirigit, a un sol efecte; *engreixar*, o sigui crear un terreny anabòlic. Aquesta és la clau de la terapèutica tuberculosa. Davant d'un terreny anabòlic el bacil de Koch no hi assenta. Vegeu com la tifoide bo i que deixa una minva de reserves i un esgotament definitiu, no dóna cap predisposició per a contraure la malaltia. El malalt de tifoide queda amb una fam extraordinària. La seva resultant externa és l'engreixament ràpid, la fixació de grans quantitats de teixits. La seva resultant interna deu ésser quelcom relacionat amb la intimitat respiratòria dels teixits.

Cosa ben diferent esdevé amb les malalties dites anèrgiques, com és ara la grip o el xarampió, que amb molt menys estrall arriben a produir un terreny adobat per als processos específics.

Seria molt interessant conèixer el metabolisme basal, l'rH i el quocient $\frac{C}{N}$ en les convalescències de les malalties dites anèrgiques en relació amb les al·lèrgiques.

*Tractament específic*

Al punt de vista terapèutic no ens sorprenen els productes químics emprats amb finalitats guaridores. La sanocrisina com els tisolfats, són molècules que contenen el grup SH, excellent acceptor de l'hidrogen i, per tant, un agent que ha de facilitar extraordinàriament les reaccions d'òxido-reducció.

Així mateix ens sembla d'aquest ordre la cura de cebament i la prescripció de la insulina, puix que a final de comptes es tracta del producte més netament histiòtrop de l'organisme.

Altres aspectes com el de les tuberculines entren de ple en un camp que ens està plenament interdit, ja que té com a fonamental, processos microbiològics i a nosaltres ens interessa abans que tot les condicions del terreny on ha d'assentar el bacil; per tant, són dues consideracions diferents del mateix problema. Per aquesta raó no ens hi posarem.

I ja que parlem de tractament específic, val la pena de remarcar un xic el nostre punt de vista sota aquest aspecte.

Seria molt poc seriós, en efecte, somniar en l'elaboració d'un producte específic per al tractament de la tuberculosi, pensant només en la possible modificació de les constants físico-químiques que condicionen el terreny anabòlic o bé catabòlic. Sovint aquestes constants són el reflex d'un mecanisme elevat, barreja d'influències nervioses i endocrines assentant damunt d'una tipologia especial. El terreny no pot estar subjecte a una senzilla medicació perquè depèn de múltiples factors. Es una resultant de molts components. Cada component isolat és d'una forta complexitat, i tots ells interfereixen en un sentit integrador definit. Es una de les millors expressions de la correlació orgànica. Endocrines, nerviós..., tot plegat té una expressió tissular que es pot reduir a constants físico-químiques que un cop es diuen hidrofílies colloïdals, d'altres punt isoelèctric, d'altres rH, etc. Aquests valors són els exponents matemàtics de funcions biològiques molt elevades. Tocar un sol ressort, una sola constant, pot crear un mo-

ment idoni o refractari a l'evolució d'un bacil o d'un procés, però, si tots els altres que integren el ritme biològic queden iguals, no tardarà en restaurar-se el valor original.

Per tant, si el terreny catabòlic és una condició òptima per al bacil de Koch, una modificació instantània de l'rH podrà tenir una aplicació momentània, heroica, com esdevindria així mateix amb una subministració endovenosa de bicarbonat en un coma acidòsic, però, la medicació específica que modifiqui el *terreny* no pot concretar-se en un producte.

S'ha de pensar més fisiològicament, i en tot cas per al tractament de la tuberculosi en aquest sentit, caldria cercar els mecanismes més prop de l'estimulació biològica per tal d'accelerar les glàndules parasimpaticomimètiques, inhibir les simpaticomimètiques, establir racions alimentàries d'acord amb aquestes funcions, cercar la manera d'aixecar el to vagal i inhibir les funcions simpàtiques, etc., tot allò que directament o indirectament pot contribuir a la formació d'un *terreny anabòlic*.

Aquestes investigacions d'aplicació immediata no ens han ocupat gaire temps de la nostra recerca. Més endavant donarem compte dels nostres resultats obtinguts en aquest sentit.

## BIBLIOGRAFIA


(1) Q. T. Hewlett: «Bacteriología Clínica y Aplicada». 1921. Calpe, Madrid.

(2) Hueppe: «Congrès d'Hygiène», 1891. I *Berlin. Klin. Woch.*, 1901, núm. 4.

(3) Warburg: «Pflügers Archiv. fur die gesam. Physiol.», 1915, volum CLX, pàg. 324.

(4) Barcroft: «The respiratory Function of the Blood», 1914. Cambridge Univ. Press. 320 pl.

(5) Warburg: «Biochem. Zeitzchr.», 1924, volum CLII, pàg. 309.

(6) Marañón: «Enfermedades del tiroides», 1927. Edit. Marin, Barcelona.

(7) Marañón: Loco citato en 6.

(8) E. Grafe: «Enfermedades de la nutrición y su tratamiento», 1934. Edit. Labor, Barcelona.

(9) Steinbach i Deskowitz: «Proc. Soc. Epes. Biol. a Med. Sc.», 1933, vol. XXX, p. 1053.

(10) Thannhauser: «Tratado de Metabolismo y enfermedades de la nutrición», 1932. Edit. Labor, Barcelona.

(11) Giessigner: Citat per Naunnyn en «Diabetes mellitus» del *Handbuch der Speziellen Pathologie und Therapie*, 1902, pàg. 7. Viena.

(12) Frerichs: Idem.

(13) V. Noorden: «Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung», 1926, 8.ª edició. Berlín.

(14) Thannhauser: Loco citato en 10.

(15) Grafe: Loco citato en 8.

(16) Lundberg: *Acta med. Scand.*, 1925. Estocolm. Pàg. 62.

(17) Rosenberg: *Klin. Woschenschr.*, 1925, pàg. 159.

(18) Pinyol: «Fisioquímica dels colloides de la sang». Nota presentada a la Soc. Biol. en sessió de 18 juny 1934.

(19) Pinyol: «Abast fisiopatològic del punt isoelèctric». Treball inèdit pròxim a publicar-se a LA MEDICINA CATALANA.

(20) Vles: *Archiv. Phys. Biol.*, 1924, volum IV, núm. 1, pàg. 43.

(21) Reiss: «Le pH intérieur cellulaire», 1925. *Thèse doc.* Edit. Masson. París.

(22) Vles: «Eléments de Chimie-Physique à l'usage des étudiants de Médecine», 1929. Vigot, París.

(23) Solduga: «Significació fisiopatològica del rH». Treball inèdit pròxim a publicar-se a LA MEDICINA CATALANA.

(24) Solduga: «El rH de la sang dels tuberculosos». Nota presentada a la Soc. Biol. de Barcelona en data 15-III-1935.

(25) Vles-Vellinger: «Sur un modèle pratique d'électrode à hydrogène». *Bull. Soc. Chim.*, volum XXXVII, pàg. 771.

(26) Clark: «Oxidation-Reduction Potentials», 1928. Bailliere Tindall. I «Studies on oxidation-reduction», 1931. *New York Public Health Reports.*

(27) Warburg: «Hopp-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chemie», 1910, volum LXVI, pàg. 305.

(28) Kocher: «Calif. State. Journ. Med.», 1921, volum XIX, pàg. 430.

(29) Grafe: «München. med. Wochenschr.», 1920, volum LXVII, pàg. 1081.

(30) Warburg: «Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs», 1928. F. Alcan, París. I loco citato en 3, 5 i 27.

(31) Bickel: «Patología y Fisiología general de la carbonuria disoxidativa», 1926. Conferència publicada en *Universidad*, Revista de Cultura i vida universitària. Saragossa.

(32) Boothby-Sandiford: *American Journ. of Physiol.*, 1921, volum LV, pàg. 293.

(33) Bickel: Loco citato en 31.

(34) Kaufmann-Cosla: *Bioch. Zeitschr.*, 1926, CLXXVI.

## SUMMARY

*According to the author, the Koch Bacillus, in order to exist and cause definite lesion, needs a proper field of action which may be determined with some physico-chemical values.*

*Generally speaking, one may say that wherever great combustions exist, a susceptible field for T. B. will be found. Contrariwise, weak respiration acts in a refractory manner for the development of the Koch Bacillus.*

*The authors seek to render this thesis more easily understood by means of experiment and observation, which are sumarised by them in the text. In vitro, they demonstrate that Koch Bacillus cultures can only subsist either in a strictly aerobial medium, or, compensating the aerobiosi by means of pronounced intramolecular oxidations such for instance as the egg, or artificially produced mediums made by the author, and additions of oxide reducing solutions stabilized at plus 250 m. v.*

*They describe two natural fields, one catabolic and the other anabolic, corresponding to the longline and shortline biotype, the former being subject to a propensity for the lesion and the latter refractory to it.*

*In this sense they endeavour to reconstitute experimentally the two types so as to improvise an anabolic and a catabolic field. To secure the first, they follow two methods; the one via endochrine and the other chemically. By means of endochrine they at once succeed by performing thyroidectomies. By the chemical method, they supply periodically during the experiment an oxide-reducing mixture at plus 250 m. v.*

*The results so obtained show a frank resistance on the part of the anabolic guinea-pigs as against the non-anabolic ones, even though they all develop the T. B. bacillus after inoculation. The difference however between the two cases, lies in the fact that the guinea-pigs not anabolically treated die at the end of five weeks, whereas the ones which have been under treatment last out indefinitely.*

*They endeavour to secure the contrary condition of rendering the field susceptible by making it tachitrophic (catabolic), and to do this they perform complete panchrectomy followed by the administration of Insuline in small doses so as the insure the continuation of the animal's existence. In experiments made on dogs the receptibility of the animal is increased up to the point where it is completely invaded by specific lesions which finally cause its death. The untreated animals are extremely refractory to the contraction of the disease, even though an equivalent quantity of Koch Bacillus may have been administered to them.*

*In the evolution of T. B. the anabolic and catabolic phases are discovered according to whether it is a case of a compensated or noncompensated process. The firts named brings about a restauration practically synonymous with a fattening process, whereas the second shows a clear demineralization with the consequent bacillary destructive action.*

*So as not to confound the external «fattening» appearance with the receptive or refractory field which is merely shown by the respiratory activity in the intricacies of the fibrous matter, they study successively the basic metabolism, the potential of hydrogen (rH) and the urinary quotient* $\frac{C}{N}$.

*When studying the basic metabolism they again find the anabolic and catabolic types. The first named are the least numerous, as being compensated and physiologically frankly superior. Their basic metabolism is lower than normal, whereas the others have a very high metabolism, and are much more frequently found than the first named.*

*They note the possibility of a low basic metabolism and the presence of a catabolic field, but they are quick to state that these are not very frequent, as shown by their graphs, taken from dogs before and after a chirurgic process. Their values—external combustion or basis metabolism and internal respiration or oxidations of the tissues—these usually modify themselves synchronically.*

*They make a study of the rH of the blood of different T. B. patients and once more discover the anabolic (compensated) and catabolic (non-compensated) types, which they describe by the side of a graph taken from a normal person. These physio-chemical data always respond to a clinical state.*

*From the quotient they point out the theoretical importance of the said state, and the practical valuations attained, principally by Bickel.*

*When studying the anabolic and catabolic fields, they call attention to:*

1st. *The very marked parallel existing between the T.B. affected tissues (lungs) and the degree of combustions. The tone of the oxidations whether high or low, demonstrate the frequency of the T. B.*

2nd. *The close relationship between clearly metabolic diseases such as obesity, thyroides and diabetis and receptivity to T. B. In this connection they point out the well-known fact of hyperthyroides with a propensity to T. B. sooner than persons suffering from obesity or the mixedematose patien apparently refractory to the contraction of the disease. At the same time they study the very frequent cases of diabetis and T.B. with interaction of the two processes and the apparent contradictions discovered in reading different authors.*

3rd. *The possible explanation of present-day treatments, seeing that the majority of these directly affect the field, (anabolic or catabolic) and from which merely as a consequence could the therapeutic function be derived.*

*Throughout the whole treatise they bring out the possibility of a physio-pathological reasoning which allows for practically the whole of the T. B. process to be explained, but they are quick to place in relief the complexity which the problem of the field, considered physio-chemically, presents. This they bring out at the end of the treatise with special emphasis so as to avoid a simplifying conception which might lead people to believe in the possibility of any product which might of itself modify the field by rendering it catabolic or anabolic, or what is equivalent, giving it a predisposition to become refractory to suffer from T. B.*

## RESUMO

*Laû kompreno de la aûtoroj, la Koch-bacilo, por vivado kaj kaûzado de specifaj lezoj, bezonas terenon adekvatan, kiu povas esti difinata per kelkaj fisiko-kemiaj valoroj.*

*Maldetale oni povus aserti ke tie, kie estos grandaj forbruloj estos tereno inklina al tuberkulozo. Kontraûe, tie kie estos malmulta spirado estos tereno malinklina al disvoluo de la Koch-bacilo.*

*Tiun konkludon la aûtoroj bazas en spertado kaj observoj, kiujn ili resumas en la raporto.* In vitro *ili elmontras ke la kulturado de Koch-bacilo nur povas okazi en medio severe aerobia aû kontraûstarante la aerobiozon pere de grandaj oksidadoj intramolekulaj, kiel estas, ekzemple, ovo, aû la artefaritaj rimedoj de la aûtoroj, aldone de solvoj oksido-reduktaj stabilaj je —250 m. v.*

*Prisklibas du naturajn terenojn: katabolan kaj anabolan, korespondajn al biotipoj longecaj kaj mallongecaj. La anuaj, inklinaj al suferado de lezo, kaj la duaj malinklinaj al ghi.*

*En tiu direkto ili provas refari eksperimente ambaû tipojn por dumtempa prezento de anabola tereno kaj tereno katabola. Por atingi la unuan, ili sekvas du vojojn: vojon endokrinan kaj vojon kemian. Endokrinvoje ili atingas la celon farante tiroidektomiojn. Kemivoje ili havigas periode, dum la daûro de la eksperimentado, miksajhon oksido-reduktan stabilan je 250 m. v.*

*La rezultatoj atingitaj estas de bona rezisto de la kobajoj anabolitaj rilate al la atestantoj, kvankam ili chiuj tuberkulozighas post la inokulo. La atestantoj, tamen, mortas depost kvin semajnoj, dum la kuracitaj postvivas norme.*

*Ili provas la kontraûan kazon: havigi ofendighemon al la tereno per kataboligo kaj, por tion atingi, ili faras plenan pankreatektomion sekvatan de insulinhavigo je partaj dozoj por certigi postvivon de la animalo. La eksperimentoj faritaj che hundoj pliigas la riceveblon de la animalo ghis tia grado, ke la specifaj lezoj invadas ghis mortigo. La atestaj animaloj estas tre malinklinaj al akcepto de la malsano malgraû havigo de egalvalora kvanto de Koch-bacilo.*

*En la evoluado de la malsano, la aûtoroj malkovras la anabolan kaj la katabolan aspektojn, laû tio ke la procezo estas kompensita aû malkompensita. La unua kondukas al restarigo, kiu preskaû egalvaloras grasigon; la dua prezentas klaran senmineraligon kun la konsekvencaj bacilaj detruoj.*

*Por eviti konfuzon de la ekstera aspekto* grasdikigho *kun la* tereno *akceptema aû malakceptema, kiu nur sin montra per la spiragado en la interno de la histoj, ili studas sinsekve la bazan metabolismon, la potencialon hidrogenan (rH) kaj la urinan kvocienton* $\left(\frac{C}{N}\right)$.

*Kiam ili studas la bazan metabolismon ili trovas refoje la tipojn anabolajn kaj katabolajn. La unuaj estas malplinombraj, char ili estas kompensitaj kaj vere fiziologie superantaj; ilia baza metabolismo estas pli malalta ol la norma valoro. Kontraûe, la aliaj havas tre altajn metabolismojn kaj multe pli oftajn.*

*Rimarkigas eblecon de malalta baza metabolismo kaj cheeston de tereno katabola, sed rapidas aserti ke tio ne estas ofta laû atestas iliaj bildoj rilataj al hundoj antaû kaj post operaciprocezo. Ties valoroj—ekstera forbrulado aû baza metabolismo, kaj interna spirado aû histaj oksidoj—ofte modifas sin sinkrone.*

*Pristudas la rH de la sango de diversaj tuberkulozuloj kaj retrovas la anabolan tipon (kompensitan) kaj la katabolan (malkompensitan), kiuj estas priskribitaj per bildo responda al normalo individuo. Tiuj fiziko-kemiaj donitajhoj chiam respondas al klinika stato.*

*Rimarkigas la teorian gravecon de la kvociento* $\frac{C}{N}$ *kaj la praktikajn valorumojn faritajn, precipe de Bickel.*

*Notas rilate al la tereno anabola kaj al la tereno katabola:*

1.e *La fortan paralelon ekzistantan inter la histoj afektitaj de tuberkulozo (pulmó) kaj la kvanton de forbruloj. La senco alta aû malalta de la oksidoj montras la oftecon de la tuberkulozo.*

2.e *La intiman rilaton, kiu ekzistas inter la malsanoj pure metabolaj kiaj grasdikeco, tiroido kaj diabeto, kaj emo al la tuberkulozo. Tiusence rimarkigas la konitan fakton pri la hipertiroido ema al tuberkulozigho kontraû la grasulo, aû pri la miksedematulo, kiu shajnas malinklina al la malsano. Tiel ankaû pristudas la tre oftajn kazojn de diabeto kaj tuberkulozo kun interago de la du procezoj, kaj la kaûzon de la shajna kontraûdiro trovita en la legendo de diversaj aûtoroj.*

3.e *La eblan klarigon pri la nuntempaj kuracmetodoj, atente ke la plimulto sin direktas al la tereno (anabola aû katabola) kaj nur kiel konsekvenco estigus sin la terapeûtika funkcio.*

*Laûlonge de la raporto la aûtoroj videblegas argumentadon fiziko-patologian, kiu permesas klarigi preskaû la tutan tuberkulozan procezon, sed rapidas elstarigi la komplikon de la problemo pri la* tereno *fiziko-kemie konsiderata; tio estas insiste rimarkigata che la fino por forigo de simplista koncepto, kiu drenigus pri ebleco de produktajho kiu mem igus la terenon katabola aû anabola, t. e., igi ghin ema aû malema al tuberkulozo.*

LA MEDICINA

CATALANA

NAGSA-BARCELONA