



N. 7

DALLA CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA

DEL
NITRITO D'AMILE

NEL TRATTAMENTO
DEL PERIODO DISSISTOLICO
DELLE CARDIOPATIE CRONICHE

RICERCHE E CONSIDERAZIONI
DEL DOTTOR
VINCENZO PATELLA
ASSISTENTE



1884

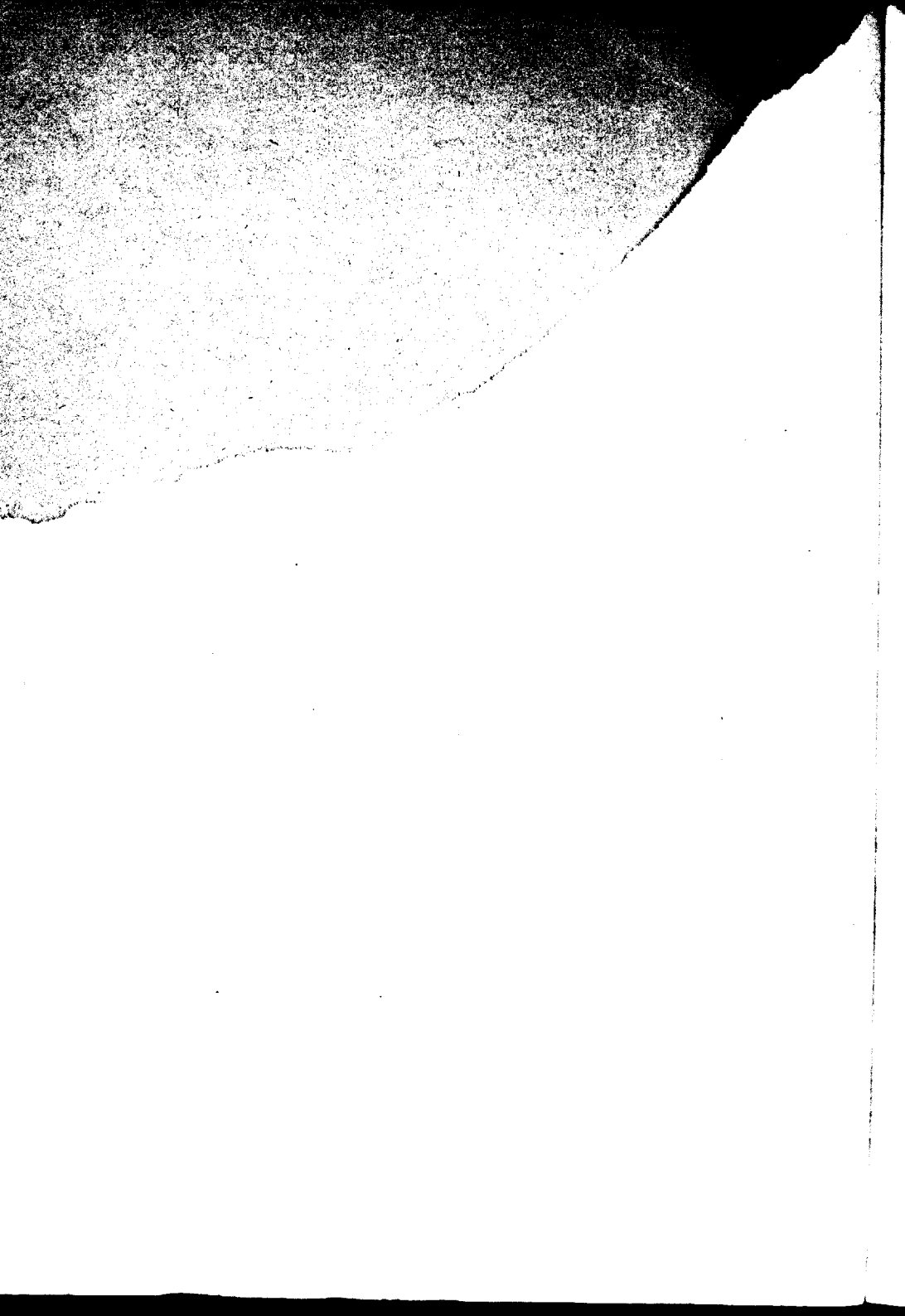


Dalla Clinica Medica Propedeutica della R. Università
di Padova.

DEL
TO D'AMILE

MENTO

1880



Dalla Clinica Medica Propedeutica della R. Università
di Padova.

DEL
NITRITO D'AMILE

NEL TRATTAMENTO
DEL PERIODO DISSISTOLICO
DELLE CARDIOPATIE CRONICHE

RICERCHE E CONSIDERAZIONI
DEL DOTTOR
VINCENZO PATELLA
ASSISTENTE



PADOVA
STABILIMENTO PROSPERINI
1884



Un agente terapeutico di una azione biologica tanto evidente e così pronta ad esplicarsi, quale è quella del nitrito d'amile, non poteva fare a meno di interessare il pratico, per indurlo a ricercare se da questa potesse ritrarre qualche vantaggio in peculiari condizioni morbose, e precisamente in quelle che richiedono un pronto soccorso, con effetti quasi immediati. Non di rado occorre, che, stabilita esattamente una diagnosi, e determinatene con precisione le indicazioni terapeutiche, si sia costretti a restare impotenti spettatori di un esito infausto, perchè ci mancano i mezzi, che compensino pel momento questo o quel difetto nel malato, facendo sì che, sfuggendo alla imminenza del pericolo, in seguito la condizione morbosa dalla quale è colpito, spontaneamente o con opportuni mezzi si ripari, e così resti salvato.

Nella evoluzione delle cardiopatie croniche (vizii valvolari) vi hanno dei momenti, nei quali la energia del muscolo cardiaco, sia esso integro o degenerato, è talmente compromessa, da non bastare più al suo altissimo compito. Sono appunto que' periodi, che, nettamente rilevati e studiati da Beau, vennero denominati da questo Autore coll'epiteto di assistolia.

Questi periodi, ai quali vorrei fosse riservato l'appellativo più proprio di dissistolia, spesso si presentano molto gravi, specie quando il paziente, o non sorvegliato dal medico, o poco curante dei propri incomodi, lascia che le turbe, derivanti dalla affezione valvolare della quale è in preda, arrivino ad un certo limite, in cui il muscolo cardiaco, sia pure integro nella sua struttura e peggio poi se alterato, trovasi sotto una enorme pressione che lo ha dilatato, paralizzandolo a serrarsi sulla eccessiva massa sanguigna, che ha sfiancate le cavità retrostanti all'ostacolo.

In questo caso ed in altri consimili, se un agente avesse potuto rapidamente ed efficacemente avvalorare la fibra cardiaca, quindi avesse impedito ogni ulteriore sfiancamento delle cavità cardiache, in tali casi il paziente, superata la grave fase, avrebbe potuto in seguito ottenere più duraturi effetti da altri agenti, che, dati nel contempo, agendo con un meccanismo diverso dal precedente, avrebbero fatto sì che tirasse avanti, in onta che le sue lesioni cardiache continuassero ad esistere, non solo irreparabili ma anzi progressive.

Numerosi, a vero dire, sono gli agenti che prestano talora servigi nel trattamento del periodo dissistolico delle cardiopatie.

La digitale purpurea, la convallaria, la scilla (scillina-Jafmersted), l'adonidina (Cervello), l'iodoformio (Moleschott), per non parlare di que' molti agenti che costituiscono in oggi un lusso scientifico, come l'antiarina, i glucosidi della tanghinia velenosa, dello *strophantus hispidus* (Kombi), come la tevetina, la teoretina, ecc.; tutti questi agenti si commendano nel predetto periodo, perchè, con maggiore o minore accordo degli Autori, tutti aumenterebbero la energia

delle contrazioni cardiache, mentre il numero di queste resta costante, o diminuisce.

Però, essi tutti esigono un certo tempo per esplicare la loro azione, e questo può essere troppo lungo per l'urgenza di que' casi, richiedenti soccorsi che abbiano effetti quasi immediati.

Tralasciando ora di passare in esame sotto un punto di vista comparativo questi vari agenti cardiaci è da dirsi come non uno ve ne abbia che soddisfaccia alle speciali esigenze testè accennate. Nelle circostanze che presentano quelle esigenze, urgono quelli agenti che rapidamente aumentano l'energia delle contrazioni cardiache. Di questi non si ha duopo soltanto nelle predette circostanze, cioè nei periodi dissistolici delle cardiopatie croniche; in altra lunga serie di stati morbosi (malattie febbrili infettive, flogistiche) il cuore spesso vacilla nella sua attività e minaccia l'esito letale. È troppo nota la perniciosa influenza delle alte piressie sul cuore, il quale appunto in tali condizioni costituisce il maggior pericolo.

E nella pneumonite, in cui l'alto calore esercita l'azione sua deleteria sul cuore, ma in cui l'ostacolo al circolo polmonale minaccia la dilatazione acuta del cuore destro e la sua paralisi, non di raro l'esito letale è dovuto all'esaurimento delle forze del cuore. In tutte queste condizioni prezioso riuscirebbe quel farmaco, che potesse, nei momenti di maggior pericolo, rapidamente ed efficacemente eccitare il centro della circolazione, che lo sorreggesse, sia pure temporaneamente, finchè il processo, come per esempio nella pneumonite, arrivasse al periodo della naturale risoluzione.

Tra questi agenti suolsi annoverare il nitrito d'amile, che appunto da non pochi eminenti Autori si

raccomanda in tutte le predette condizioni, e specie negli accidenti più gravi della fase dissistolica di talune cardiopatie, come mezzo che, eccitando il cuore ad un lavoro più attivo e più efficace, ne sostenesse le forze sino ad attendere l'azione di altri rimedi, atti a riparare gli squilibrii circolatorii derivanti dalla rottura del compenso della lesione cardiaca.

Così vediamo che Talford Jones lo raccomandò nella sincope, specie nella dispnea cardiaca accompagnata da anasarca (1). Von Ermengen lo vantò del pari contro la dispnea cardiaca. Kurz (2) lo commendò vivamente contro i fenomeni dovuti alla degenerazione grassa del miocardio.

Contro quell'assieme sintomatico che denominasi angina pectoris, ebbe caldi fautori quand'anche vi abbia insufficienza mitrale. Venne raccomandato come mezzo eccitante nei casi di minacciante paralisi dei moti cardiaci e respiratorii nelle gravi malattie febbrili, nelle quali Schüller (3) ne crede teoricamente possibile l'indicazione. Barnes lo encomia per risvegliare le indebolite contrazioni del cuore, nei casi di sincope imminente con debolezza od arresto dei movimenti respiratorii.

Per Richardson il nitrito d'amile è un valido stimolante del cuore, e la dilatazione dei vasi che esso induce, secondo questo autore, è dovuta alla sopratività del muscolo cardiaco. Dujardin-Beaumetz (4) riconosce in esso un eccitatore, un tonico del cuore e

(1). Trattato di Terapia di Sydney Ringer. — Traduzione di Carlo dott. Ruata, pag. 383.

(2). Rivista Clinica di Bologna, 1881.

(3) Berlin Klin. Wochens. 1874.

(4) Leçons de Clinique thérapeutique, premier fascicule, pag. 157, Paris, 1878.

della circolazione. Sée del pari si mostra proclive all'uso del nitrito d'amile nelle predette condizioni. C. Paul (1) ebbe a lodarsene nei cardiopatici avanzati, sofferenti di lipotimie, soprattutto però in quelli che avevano angina di petto.

Di recente il chiarissimo dott. D'Ancona (2), nel mentre ammette, secondo le vedute di Kurz, che il rilasciamento dei vasi indotto dal nitrito in questione rialza l'azione cardiaca, vivamente commenda il suo uso nelle malattie acute febbrili degli organi toracici (pneumouite), in que' momenti nei quali necessita di vincere l'alto grado di dispnea e la abbassata attività cardiaca.

In onta alle asserzioni di tanti autori, che fanno del nitrito d'amile un agente cardiaco di grande valore, come quello che sarebbe capace di tenere soà evate le forze del cuore che minaccia di correre incontro alla paralisi, in onta di queste asserzioni mi sono fatto di questo agente un concetto ben diverso relativamente alla sua azione sul cuore, specie poi quando lo si abbia da usare nei casi di dilatazione dell'organo, che sopravviene nel periodo dissistolico di alcune sue lesioni croniche, sieno integre oppure alterate le sue carni.

Siccome volli soltanto indirizzare le mie ricerche sul nitrito d'amile in rapporto al suo uso nel trattamento dei suddetti periodi dissistolici, così, indagando quanto fu detto da que' pochi autori che si occupano della sua vera azione sull'apparato cardio-vasolare, mi imbattei in conclusioni le quali non sempre sono nettamente designate. Richardson ammetteva che

(1) Du diagnostic et du traitement des maladies du coeur, - pag. 585, Paris 1873.

(2) V. questo giornale, febbraio 1883

il nitrito agisse primitivamente sul cuore e sui vasi, rafforzando ed accelerando l'azione cardiaca, nel mentre affermava che ad azione alquanto inoltrata la indebolisce, senza però abolirla.

Lauder Brunton, sperimentando sotto la direzione di Ludwig, studiò la diminuzione della pressione sanguigna indotta dal nitrito d'amile, senza occuparsi della azione diretta od indiretta che potesse avere sul cuore. Wood, addebitando la predetta diminuzione alla paralisi e dilatazione dei capillari, ammette che nei periodi, non però ultimi, di sua azione, il nitrito d'amile induce un' indebolimento del cuore.

Loebisch (1) afferma che colle ordinarie dosi di amilnitrito non *sembra* che diminuisca la energia delle contrazioni cardiache, in onta della diminuzione della pressione intrarteriosa. Landois, Notnagel, che ebbero dal farmaco ottimi risultati in que'rari casi di *angor pectoris* che compaiono con cuore del tutto sano, quale conseguenza di uno spasmo generale arterioso, nel mentre dicono che non sembra che la stenosi o la insufficienza degli ostii del cuore sieno controindicazioni (2) per l'uso del nitrito d'amile, affermano che bisogna guardarsi dal suo uso nelle persone vecchie, specie dove, a causa della degenerazione delle arterie, si ha da temere l'apoplessia. Analoghe incertezze si trovano nelle opinioni di quegli autori, che con maggiore o minore convinzione raccomandano il farmaco nelle predette circostanze.

Se non è nettamente espressa nelle conclusioni di questi autori la opinione relativa all'azione del nitrito d'amile sul cuore, più specialmente se non sono chiariti i concetti che ci debbono far accettare il far-

(1) Die neuen Arzneimittel - Vien - 1883 pag. 63)

(2) Loc. cit. pag. 67.

maco nelle suaccennate condizioni morbose, è del pari argomento di controversie la sede ed il meccanismo d'azione di questo agente.

Così, vediamo che Brunton e Wood ammettono che tale azione si spieghi sul sistema nervoso periferico (vaso-motore), mentre Amez-Droz e Berger affermano che la diminuzione della pressione sanguigna accade indipendentemente dal centro vaso-motore del midollo allungato. Invece altri Autori credono che la sede di detta azione sia esclusivamente cerebrale, spinale (Filbene-Mader), cerebrale (Eulemburg, Guttmann.)

Più recenti ricerche però fanno sicuramente accettare l'ipotesi (Mader) che la sede sia veramente centrale e che (Mosso) l'azione si trasmetta dai centri ai vasi per mezzo dei nervi, senza che sia necessario il contatto locale del sangue inquinato colle pareti dei vasi.

Continuando la esposizione di quegli effetti, ormai decisamente accertati, che induce il nitrito, e che a mio modo di vedere, sono di tale indole, da consigliarne recisamente l'uso nelle circostanze morbose delle quali mi occupai sopra, in onta che esse sieno raccomandate da non pochi autori, continuando questa esposizione, è da notarsi che Richardson stesso aveva compreso che questo agente veniva a mettere un grave ostacolo alla ossidazione delle emazie. Su tale effetto antiossidante sono tutti d'accordo gli sperimentatori; basta infatti (Jolyet, Regnard) fare inalare poche gocce di nitrito d'amile ad un coniglio, poche gocce appunto, onde non indurre effetti troppo gravi, e poi osservare il sangue dell'animale, per vedere come questo, qualche tempo anche dopo l'inalazione, resti di colore molto oscuro. Se si aggiunge a del sangue

venoso pochissima quantità di nitrito d'amile, ne viene del tutto impedita la sua ossidazione a contatto dell'ossigeno atmosferico. Se la dose inalata fu eccessiva, quasi a dare la morte, il colore normale si cambia radicalmente, tanto nel sangue arterioso che nel venoso, e si trasmuta, come constatò ripetutamente Wood, in un colore cioccolatte, dovuto, come osserva A. Gangee, alla formazione di nitrito-ossiemo globina, in guisa che viene grandemente scemata la proprietà ozonificante del sangue, e quindi anche l'ossidazione dei tessuti. Aggiungasi a ciò che, secondo Wood, sarebbe impedita anche l'eliminazione dell'acido carbonico. È cosa quindi oltremodo sicura, che il nitrito d'amile, anche a piccole dosi, incapaci di dare in condizioni normali fenomeni pericolosi, induce un'ostacolo alla attività ossidante delle emazie, il quale, secondo studi recenti (1) consiste in ciò, che per l'influenza del farmaco una parte della sostanza colorante del sangue si cambia in metaemoglobina.

Anzi, secondo il Filhene, già coll'inalazione di quella dose che si suole usare nei malati, l'ossigeno nel sangue scema di un terzo; l'ossiemo globina è in parte cambiata in metaemoglobina, che riesce del tutto inservibile per lo scambio gassoso e così, sia pure transitoriamente, perchè rapidamente, forse nel fegato, la metaemoglobina viene cambiata in emoglobina, viene ad ingenerarsi uno stato anossiemo, il quale, specie se la inalazione fu fatta ripetute volte, come suolsi raccomandare dai fautori di questo agente, non può al certo avvantaggiare quelle condizioni, nelle quali più o meno intensamente è compromessa l'ossigenazione delle emazie, come nei cardiopatici e nei pneumatici.

(1) Prof. Giacosa, Torino, 1879.

Soffermandomi ora a considerare gli effetti che si riferiscono al polso ed al cuore, e precisamente quelli che per la loro evidenza non abbisogna di rilevare col soccorso di speciali istrumenti, devo dire, e dicendo ciò espongo cose assai note, come si riscontrò un notevole acceleramento del polso, con un rapido arrossamento, più o meno diffuso, della cute del viso e del petto, e con un battito cardiaco che, fattosi più rapido, appare alla esplorazione manuale, si sia fatto anche più intenso.

Certamente questi fenomeni fanno a prima giunta supporre, come fecero supporre a tanti autori, che la attività cardiaca venga ingagliardita dal farmaco, e tale supposizione difficilmente la si può togliere dalla mente di chi si limita ad indagare i predetti fenomeni con un metodo di ricerca non troppo rigoroso.

Cominciando ora ad investigare i fenomeni relativi al polso, quali ci si presentano col metodo sfigmografico, (Marey), si nota come le linee che costituiscono il normale sfigmogramma rapidamente e radicalmente si cambino per l'influenza del nitrito d'amile.

Riegel (1) ci offre in tale proposito un tracciato della radiale, in cui si notano i successivi passaggi, sotto l'azione del nitrito in questione, del polso normale nei tipi ipodicroto, dicroto, iperdicroto, e soggiunge che il tipo può diventare monocroto.

L'illustre prof. Mosso (2), indagando col suo idrofismografo le variazioni locali del polso, indotte dalle più svariate influenze, studiò esattamente, più

(1) Pamm. Klin. Vorträge — N. 144-45, p. 1252. — Leipzig, 1878.

(2) Sulle variazioni locali del polso nell'antibraccio dell'uomo. — Atti dell'Accademia delle Scienze di Torino. — Vol. XIII, 1878.

di quanto fosse stato fatto in precedenza, quelle provocate dal nitrito amilico.

Le ricerche fatte dall'eminente fisiologo di Torino vennero tutte praticate su individui giovani e colla più perfetta integrità dell'apparato circolatorio.

Le linee sfigmografiche ottenute dal Mosso, sono in certi punti spiccatamente diverse da quelle esposte da Riegel, colle quali ultime concordano pienamente quelle ottenute da me. Ciò è dovuto alla diversità degli strumenti adoperati. Così vediamo che nei tracciati del Mosso, mentre, per l'influenza del predetto agente va scomparendo ogni traccia di dicrotismo, il polso diventa anacrotico, finchè da ultimo la piccola intaccatura che costituisce l'anacrotismo, aumentandosi sempre più, prende l'aspetto di una elevazione secondaria.

I risultati, sotto questo rapporto, sono essenzialmente diversi; infatti, negli sfigmogrammi di Riegel e nei miei, rapidamente, già per l'inizio dell'azione del nitrito amilico, scompajono le piccole oscillazioni della linea discendente del tracciato normale, oscillazioni che da tutti si riconoscono come dovute alla elasticità dei tubi arteriosi, nel mentre scompaiono queste, la oscillazione maggiore, la cosiddetta onda di rimbalzo aortico (Rückstosswelle di Landois) va sempre più abbassandosi, fino a cadere alla base della linea discendente, che si mette quasi allo stesso livello del punto d'origine della ascendente (V. tracc. n. 2).

Da questo tipo di polso dicroto inferiore e successivamente dicroto, si passa ad altro in cui la linea discendente si abbassa più del punto d'origine della ascendente, e presenta (V. tracc. n. 4) il secondo sollevamento che si porta sulla linea ascendente successiva.

Nel tracciato di Riegel ed in tutti i miei, questo sollevamento si ferma alla base delle linee ascendenti, e perciò questo tipo di polso, ottenuto collo sfigmografo di Marey, è quello di un polso iperdicroto, mentre collo idrosfigmografo di Mosso riesce anacroto.

Certamente questa diversità di linee è dovuta alla diversità dei stromenti adoperati per inscrivere la variazione del polso sotto l'influenza del nitrato d'amile, e quindi alla diversità degli scopi, ai quali soddisfanno l'idrosfigmografo di Mosso e lo sfigmografo di Marey.

Pertanto, io non voglio in alcuna guisa indagare il meccanismo di codeste variazioni nelle linee del polso che il predetto agente induce con tanta rapidità. Se ciò facessi, sarei tratto nella discussione su di un quesito che è circondato ancora da molta oscurità, quale è quello della esatta interpretazione delle particolarità, che caratterizzano la linea discendente di un polso normale.

Devo però aggiungere, che mentre 2-3 minuti dopo la inalazione, il numero delle pulsazioni si è del tutto rifatto normale, le alterazioni delle linee del polso, secondo le mie ricerche, durano molto più a lungo, 9-10 m., potendo persistere il polso molto dicroto.

Pertanto, per l'oggetto che io mi proposi in questo breve mio studio, mi basta di avere semplicemente mostrate queste variazioni degli sfigmogrammi, per potere mettere a confronto di queste quelle che si ottengono in individui che si trovano sotto l'influenza della febbre, e specialmente in certi stadi di speciali febbri. Appunto in base a questo confronto, ho da affermare che tali tracciati non possono presen-

tare identità maggiore in tutte le loro più minute particolarità, specialmente in ciò che riguarda la successiva trasformazione delle linee del polso, sotto la influenza di progressivi elevamenti termici.

Premessa codesta conclusione, della quale terrò il debito calcolo in appresso, continuando ancora ad osservare i modificantisi sfigmogrammi per l'azione del nitrito d'amile, mi corre l'obbligo di dire come nei tracciati di Mosso, come nota lo stesso autore, in quello di Riegel e nei miei, si rilevi chiaramente che le linee del polso, fino dalle prime inalazioni, si fanno notevolmente più alte di quello che fossero in precedenza. Soggiungo qui però, che ciò si ottiene qualora si tratti di individui che abbiano integrità dell'apparato cardio-vascolare, perchè quando questo sia colpito da speciali condizioni, come si vedrà in seguito, io ho notato che tali modificazioni mancano, o sono poco espresse.

Nel mentre il Mosso fa osservare questa maggiore altezza delle linee del polso, fa rimarcare che l'aumento della espansione arteriosa, che appunto ci si traduce colla maggiore altezza delle predette linee, non può *attribuirsi* ad impulso più forte del cuore, perchè anzi è *diminuita* l'energia delle sue contrazioni, come appunto ciò è dimostrato dai tracciati cardiografici, che il fisiologo di Torino ha annessi al suaccennato suo lavoro.

Facendo ora a meno di esporre cosa significa il maggiore altezza delle linee sfigmografiche provocata dal nitrito d'amile, e tutta convergendo la mia attenzione ai risultati cardiografici, debbo asserire in pieno accordo col chiarissimo prof. Mosso, che il nitrito d'amile mentre accelera nei soggetti con integrità dell'apparecchio cardio-vascolare, in modo con-

siderevole il numero delle rivoluzioni cardiache, ne indebolisce in modo abbastanza significante l'energia.

Così nel tracciato 5°, l'acceleramento del cuore è manifestissimo, e l'indebolimento suo del pari. Noti però che in questo, in qualche opposizione a quanto trova Mosso, che riscontra nei suoi tracciati la più assoluta invariabilità delle loro linee, durante e dopo le inalazioni, si constata in esse che per effetto di queste ebbero luogo speciali mutamenti.

Infatti, in tutte quelle linee che ci denotano molto indebolita la forza del battito del cuore, si avverte come sia dapprima abbassato, indi del tutto scomparso il grande crotismo nella linea diastolica de' ventricolo.

Mi limito solo ad accennare a questo fatto, e non analizzo anche altre variazioni che par si ritrovano, perchè colle varie interpretazioni che ancora in oggi si danno delle linee del cardiogramma, non potrei entrare di spiegarle; tale omissione tanto più volentieri faccio, perchè poco importa, pello scopo che mi sono proposto, di interpretare tali variazioni, mentre è cosa molto probabile che, facendo ciò, corressi ad erronee conclusioni (1).

(1) Quantunque io abbia deciso di non entrare nella minuta disamina delle particolarità del cardiogramma normale e di quello modificantesi sotto l'influenza del nitrito d'amile, e ciò per evitare di mettermi in un labirinto, pure non posso fare a meno di esplicitamente osservare, come i risultati che si osservano nei miei cardiogrammi, ottenuti in individui giovani e sani dal lato del cuore, appoggino le vedute dell'illustre prof. De-Giovanni, sulla interpretazione di certe particolarità del cardiogramma normale. Nel suo lavoro — *Prime linee di uno studio cardiografico volto a scopi clinici*, Milano, 1878 — nel mentre ammette che il crotismo che esiste (pag. 22) nel tratto diastolico, esprima il grado di pressione intrarteriosa, assevera, in base alle sue esatte ricerche, che quanto è maggiore la detta pressione tanto più il rialzo ha luogo presso al

Tale mia renitenza a volermi ingolfare in questioni che presentano tanto imbarazzo, perchè le premesse, cioè la interpretazione di tutte le particolarità del cardiogramma normale, sono, come già dissi, ben lontane dall'essere esattamente ed indiscutibilmente spiegate, tale mia renitenza è giustificata dal tracciato 6°, che, preso però in un soggetto attempato, con segni di lesione arteriosa e cardiaca, fa vedere come il crotismo della linea discendente, appena accennato nel cardiogramma normale, si faccia più evidente, ma però più spostato in basso per l'azione del nitrito d'amile.

Anche in questo tracciato, in cui più spiccate che nel precedente sono le vicende respiratorie determinate dal nitrito in questione, con l'affrettamento delle sistoli cardiache si constata una progressiva perdita nella loro forza.

vertice della curva cardiografica, mentre tanto più basso risiede quanto minore diventa codesta pressione. Ora, è ben noto, come si vedrà in seguito (Wood - Brunton - Testa) che il nitrito abbassa considerevolmente detta pressione, ed appunto perciò che il crotismo della linea diastolica, in armonia a quanto opina il De-Giovanni, specialmente nei tracciati presi in individui con cuore ed arterie sane, che ci danno le linee non influenzate o deformate dalle preesistenti lesioni, è perciò che tale crotismo si abbassa considerevolmente.

Riferendomi alla differenza dei cardiogrammi ottenuti dall'illustre prof. Mosso con quelli miei, devo far notare come in base ad altri suoi tracciati cardiografici, l'eminente fisiologo di Torino arrivi a delle conclusioni, che relativamente ad altre questioni, sono in opposizione a quelle che il prof. De-Giovanni dedusse da esatte ricerche, espresse con nitidi cardiogrammi. Così il Mosso, appoggiandosi ad indagini fatte più specialmente col suo idrosfingografo, ma anche col cardiografo, assevera che prima e dopo la ingestione del cibo, l'impulso cardiaco, il valore e l'energia delle pulsazioni non si modificano notevolmente, e conchiude che la massima parte delle variazioni profon-

Nel tracciato 7°, preso in una donna affetta da ateroma aortico ed endocardite cronica (V. esperienza n. 6), nel mentre si trovava in un periodo di relativo benessere, si ha un risultato analogo ai precedenti, cioè si constata che al forte acceleramento delle sistoli cardiache, si associa una sproporzionata diminuzione della loro energia. (1)

Analoghi fenomeni di depressione cardiaca ce li rivela il tracciato n. 8, tolto in una donna affetta da ateroma aortico ed endocardite cronica, ad esito d'insufficienza delle rispettive valvole.

Non volendo più oltre indagare su questi tracciati come venga modificata l'azione del cuore, resta pur sempre evidente in essi e in quelli di Mosso il fenomeno della perdita di energia del cuore.

Notisi pertanto, che appunto quando le linee del cuore si mostrano più piccole, è in allora che l'in-

de che l'introduzione del cibo induce nel polso, è dovuta ad una modificazione nello stato locale dei vasi. Accettando in gran parte questa ultima conclusione, non si può in alcuna guisa aderire alla prima, dopo quanto ci venne dimostrato dalle molteplici e rigorose esperienze del De-Giovanni, le quali, in modo assai eloquente ci fanno vedere come il cuore per sé stesso risenta in maniera cospicua dalla introduzione del cibo nello stomaco, e ciò attraversando tre fasi bene distinte, quali io esposi diffusamente in una mia Memoria pubblicata l'anno scorso in questo Giornale (N. 12-13-14).

(1) Ispezionando anche superficialmente questo tracciato, si vede già di primo acchito che le contrazioni cardiache si sono fatte quasi inani per l'influenza del nitrito d'amile. Si direbbe con Traube, Roseustein, Galabin, che manca la capacità tonica, la durabilità della sistole cardiaca, e ciò si desume dalla sostituzione di un angolo acuto a quel piano che unisce la linea sistolica e diastolica del ventricolo, prima che il cuore venisse influenzato dal nitrito d'amile; sostituzione che è tanto evidente nel tracciato 7°.

dividuo sottoposto alla inalazione, avverte più intenso il cardiopalmo, ed è in allora che, applicando la mano sulla sua regione cardiaca, si direbbe di percepire l'impulso del cuore più vibrato, più esteso. Nel contempo poi, alla periferia si hanno fenomeni, che, rilevati colla mano, del pari ci farebbero credere ad una più valida contrazione del cuore. Aggiungasi che, come già dissi, a prima giunta, anche le linee sfigmografiche farebbero proprio credere, pella verticalità e per l'altezza delle linee corrispondenti alla diastole arteriosa, che un'onda sanguigna più ricca e spinta con maggior forza percorra il tubo arterioso.

L'ammettere ciò, costituisce però un poco giusto apprezzamento dei fenomeni che si osservano; e davvero che anche la sola analisi degli sfigmogrammi ci induce ad accettare, come si vedrà in seguito, conclusioni ben diverse da quelle che scaturiscono dall'esclusivo assaggio digitale di un'arteria di un individuo, che si trova sotto l'influenza del nitrito d'amile.

Tralasciando per ora di valerci delle osservazioni fatte per primo dal Mosso, che cioè la forza del cuore, in via assoluta, diminuisce per l'agente in questione, ed ammettendo invece che la somma delle energie cardiache rimanga del tutto invariata, che cioè il numero maggiore delle sistoli del cuore compensi la diminuzione della loro forza, resta sempre da domandare, se questo risultato finale del nitrito d'amile possa farne accettare il suo uso in determinate condizioni morbose.

Nelle cardiopatie arrivate al periodo dissistolico, si può contrapporre il complesso sintomatologico, proprio di questo agente, a tutte quelle turbe che derivano dalla rottura del compenso, e ciò per compensare, sia pure temporaneamente, codeste turbe?

Prima però di rispondere a questa domanda, che appunto costituisce la risoluzione del quesito che mi sono proposto in queste mie ricerche, bramo indagare alquanto cosa significhino le variazioni, che hanno luogo nelle linee normali del polso, per l'influenza del nitrito d'amile.

Già dissi, che per la mia questione poco importa che vi sia tanta incertezza nella interpretazione di tutte le particolarità che si trovano nello sfigmogramma normale. Così, non mi occorre di sapere come si originino il dirotismo normale, nè come s'ingenerino i varii tipi di polso sopradescritti, per l'influenza del nitrito d'amile.

Mi basta soltanto fare osservare, come tra questa influenza e quella della febbre, ma specialmente di certe febbri (infettive - tifo) giunte a determinati periodi (debolezza cardiaca), vi abbia una grande somiglianza in ciò che concerne la configurazione delle linee del polso; le quali, tanto per il nitrito come pella febbre, dinotano come siasi ingenerata una progressiva paralisi vascolare. Tutte le variazioni di questi due sfigmogrammi sono dovute al progressivo abbassamento della tensione vascolare, più o meno completa, per paralisi vasale.

Ed è ciò naturale, perchè il dirotismo (Marey) si fa tanto più grande, quanto è più piccola l'onda inviata dal ventricolo, in rapporto al calibro del vaso. Il cuore, come si vide, sotto l'influenza del nitrito d'amile, si contrae rapido, ma con forza minore, e così, essendo diminuite le sue escursioni, spinge una ondata che è di troppo inferiore alla capacità dei vasi nei quali corre, vasi che vennero nel contempo a dilatarsi tanto rapidamente.

L'altezza delle linee sfigmografiche che tanto si

accentua fino dalle prime inalazioni, null'altro denota, come meglio si vedrà in seguito, che il grande rilasciamento ingeneratosi nelle pareti dei vasi, il quale fa sì che queste si distendano con estrema facilità per l'urto dell'onda, per quanto essa sia indebolita.

Data la progressiva abolizione del tono vasale per l'influenza del nitrito d'amile, per quanto indebolite siano le contrazioni cardiache, la linea diastolica del polso verrà iscritta sempre più evidente, perchè appunto viene tolto quell'elemento, che nelle condizioni normali oppone un'ostacolo acciò i vasi si dilatino eccessivamente, per la massa del sangue che in esse spinge il cuore.

È perciò che, permanendo immutata od anche diminuendosi la forza del cuore, si ha sempre in tali condizioni una maggiore altezza della linea ascendente del polso. Avvenuta la rapida dilatazione dei vasi arteriosi, questi, fatti quasi tubi inerti, ricadono bentosto, e così resta spiegato l'angolo molto acuto che tutti i tracciati di polsi, influenzati dal nitrito, mostrarono nel punto di unione della linea ascendente colla discendente.

Qualche cosa di consimile ha luogo per la influenza della pilocarpina, la quale, come è già noto, ha spiccata azione paralizzante sui vasi, nel mentre una di analoga ne dispiega sul cuore.

Spingendomi ora ad indagare quelle altre circostanze, che inducono analoghi mutamenti nelle linee del polso, ho da far notare come tutte corrispondano a stati speciali, nei quali le condizioni della circolazione sanguigna sono tutt'altro che normali, come ad esempio nella febbre, e più precisamente in ispeciali periodi di particolari febbri (tifo, pneumonite), nei

quali la forza del cuore e la tonicità dei vasi sono più o meno gravemente compromesse.

Così del pari vediamo questi tipi di polso, tanto corrispondenti a quelli prodotti dal nitrito d'amile, dopo forti emorragie, negli stati di anemia nei quali, quantunque non di rado vi abbia cardiopalmo, nondimeno, come dimostrò C. Paul (1), le forze del cuore e la pressione arteriosa non sono aumentate.

Parimenti, questi tipi di polso si trovano (Riegel) nelle debolezze organiche, nel collasso; in tutte le predette condizioni si osservano di regola dei polsi subdicroti; e nel collasso di grado estremo si trova il polso monocroto. Massima poi è la identità di queste linee con quelle offerteci da malati sotto l'influenza di febbri infettive, nei quali la tonicità vasale e le attività cardiache sono tanto compromesse, da indurre per proprio conto un'esito letale.

Da questa rapida contemplazione dei fenomeni fino ad ora riscontrati nelle linee del polso, chiaro emerge che il nitrito d'amile mette l'apparato cardiovascolare in condizioni molto analoghe a quelle, nelle quali il circolo, e qui non ci è dubbio alcuno, non si compie regolarmente ed efficacemente.

Qui però mi si potrà obiettare, che per tutti i farmaci conviene distinguere la dose terapeutica da quella tossica. Ciò è molto vero, e sta infatti che per taluni farmaci questa suole produrre un quadro, che talora è l'opposto di quello indotto da quella.

Indagando pertanto il primissimo periodo della azione del nitrito d'amile, sempre riferendoci ai traccianti del polso, si vede come esso si espliciti, fino dal primo suo esordio, con una incipiente paralisi vascolare, la quale rapidamente, troppo rapidamente,

(1) Loc. cit., pag. 91.

raggiunge gradi elevati. Una gran parte del quadro indotto dal nitrito d'amile, si riassume in questa azione paralizzante che si esercita sulle arterie e, come vedremo in seguito, anche sul cuore. I fenomeni ultimi sono la necessaria conseguenza della sempre più intensa esagerazione dei primi, ai quali si aggiungeranno le conseguenze dell'anosslemia, che il farmaco induce in grado significante.

Si potrà pertanto invocare codesta azione vasoparalizzante in qualche stato morboso, ammesso pure per ora che una analoga non si eserciti sul cuore?

Io dubito assai che questa azione possa tornare proficua nelle condizioni, nelle quali si raccomanda, più o meno razionalmente, il nitrito in questione; io ne dubito assai, quand'anche tale azione la si faccia arrestare ai suoi primissimi gradi.

Davvero non so concepire come si possa ammettere che il circolo sanguigno abbia da avvantaggiarsi, nelle predette condizioni, da questo rilasciamento vascolare, che significa la progressiva abolizione di uno dei precipui fattori per il regolare andamento della circolazione, quale è quello della elasticità, della tonicità arteriosa, che è destinata a fare sì che il moto del sangue da intermittente, per la intermittenza delle contrazioni cardiache, diventi continuo nei capillari.

Le rigorose esperienze di Gaspey (1) pertanto, mostrano chiaramente come il circolo nei capillari, solo per brevi istanti si acceleri sotto la influenza del nitrito d'amile, e ciò per la rapida dilatazione che in essi succede, mentre poi bentosto, col progredire di questa, si rallenta, anzi si arresta in vasti terri-

(1) Ueber den Einfluss des Amilnitrits auf die Weite der Gefäße in gesunden und kranken Geweben. Virchow Archiv. V. 75. VII 1879.

torii, senza che ciò sia dovuto ad una azione troppo intensa dell'agente. E davvero, che rallentamento ed arresto del circolo capillare sono la fisiologica conseguenza dell'abolita elasticità delle piccole diramazioni vascolari e della loro successiva dilatazione, la quale negli stati morbosi predetti, non ha da compensare uno stato opposto, cioè una loro costrizione, talchè appunto perciò abbia a tornare vantaggiosa.

La cospicua diminuzione (1) della pressione arteriosa che il nitrito d'amile rapidamente induce, non può al certo agevolare, almeno parmi, la circolazione sanguigna, quando è tale pressione è in quei limiti opportuni che si hanno nelle condizioni normali, e che appunto si richiedono per il regolare andamento del circolo. Gioverebbe se essa fosse aumentata per una qualsiasi causa, e così venisse a costituire la causa del quadro morboso contro cui si usa il predetto agente. Solo in tale caso, diminuendo

(1) Il fatto del grande abbassamento della pressione arteriosa è ben facile a capirsi colla nozione della dilatazione vascolare. Tale abbassamento, veramente cospicuo, fu dimostrato e misurato da Wood e Brunton. Bastano già 2-3 gocce per inalazione, per notare in un animale la diminuzione di 2-3 cm. della colonna di mercurio nel manometro messo in comunicazione con una arteria. Il nostro Testa (*Gazz. Med. Prov. Ven.*, 1881, pag. 370), nell'indagare il preteso antagonismo tra il nitrito d'amile ed il cloroformio, nelle numerose sue esperienze che combattono recisamente tale antagonismo, notò sempre che si produceva, per l'influenza del nitrito d'amile, una rapida diminuzione della pressione arteriosa, nel mentre mai una volta valse qualche cosa contro l'imminente pericolo dell'arresto del cuore, dovuto alla intossicazione cloroformica. Notò anzi che il nitrito d'amile ritardava sempre negli animali cloroformizzati, in modo significante, il ritorno della pressione allo stato normale, più di quello che sarebbe avvenuto, se l'animale fosse stato abbandonato a sè stesso.

con questo l'esagerazione morbosa della pressione, si può parlare di rendere più agevole la circolazione e di facilitare l'azione del cuore, la quale realmente si trova costretta a maggiore lavoro per l'aumento patologico della normale pressione intrarteriosa.

Tuttavia taluni autori, ammettendo che tutta l'azione dell'agente in questione si spieghi sui vasi, credono che il cuore soltanto in via indiretta ne risenta una certa influenza, la quale si estrinsecerebbe col rialzamento delle sue attività, per il fatto della dilatazione vasale da essa indotta, venendo così ad essere scaricato il cuore (Kurz).

Relativamente a tale opinione, che si presenta, speciosamente però, assai seducente, io devo osservare come essa si mostri in contraddizione con quanto ci insegna la fisiologia relativamente al modo, col quale si compie la circolazione sanguigna.

È ammissibile infatti che, diminuendo in un certo grado la tonicità vasale, e quindi la tensione arteriosa in individui con cuore ed arterie in istato normale, si imponga un minor lavoro al cuore e se ne ingagliardisca le attività?

Come mai può succedere ciò, se colle forti diminuzioni della normale tonicità dei vasi, come fa il nitrito d'amile fino dal principio di sua azione, si viene a diminuire uno dei fattori che in modo tanto essenziale coopera al regolare andamento del circolo?

Parmi anzi che il cuore, continuando ad ammettere che non senta per proprio conto una diretta influenza dal nitrito d'amile, abbia a risentirsene dannosamente dalla deficienza alquanto spiccata di un elemento, che ha tanta parte nella produzione del circolo capillare; parmi anzi che il cuore debba ben tosto a proprie spese, lavorando cioè con maggiore

energia, riparare a codesta turba apportata dal nitrito nel circolo arterioso.

E davvero, che neppure col rafforzare la sua energia, supponendo che ciò avvenga, il cuore basta a compensare gli effetti derivanti dalla diminuita tonicità vasale; prova ne sia che, come rigorosamente dimostrò Gaspey, all'acceleramento fugace del circolo capillare succede un rapido rallentamento ed anche un arresto, alquanto duraturo, per l'influenza dell'agente in questione; prova ne sia che, continuando un po' troppo l'azione di questo, il cuore va progressivamente dilatandosi, tanto che, fattosi incapace a spingere innanzi la massa sanguigna, cade in uno stato di paralisi per dilatazione acuta delle sue cavità, specie di sinistra, quale appunto si riscontra negli animali avvelenati con nitrito d'amile.

Quale vantaggio si avrà pertanto nel contrapporre l'abbassamento di tensione arteriosa e la diminuzione dall'attività cardiaca, che si mostrano fino dall'esordio di azione del nitrito, si sviluppi quest'ultima più o meno direttamente al quadro della dissistolia?

Come ci si presenta questo quadro relativamente ai fenomeni cardio-vascolari?

Piccolezza, frequenza, aritmia del battito cardiaco e del polso, diminuita tensione arteriosa, aumentata pressione venosa sono i fenomeni che di solito caratterizzano le cardiopatie croniche, allorchè sono arrivate a quel periodo in cui è deficiente la naturale compensazione.

Come è mai sperabile che contrapponendo a questo quadro quello indotto dal nitrito d'amile, sia pure questo nei suoi primissimi gradi, aggiungendo cioè rapidità e debolezza del battito cardiaco, diminuzione della pressione arteriosa, si abbia da avvantaggiare il grave stato del cardiopatico?

Associando ripetute volte questi due quadri, cioè di frequente ripetendo le inalazioni, si verrà a peggiorare lo stato del paziente, il quale solo può sperare duraturo vantaggio da quegli agenti, che si oppongono ai fenomeni dei quali è in preda, che riducono cioè il numero affrettato delle sistoli del suo cuore, ma che soprattutto accrescono la validità di queste, e che in pari tempo aumentano sino al limite normale la tensione arteriosa che è tanto depressa, e che ancora più verrebbe diminuita dall'uso del nitrito d'amile.

Se, per quanto fino ad ora venni esponendo, chiaro emerge che nessun profitto, anzi talora danno, in tali casi si ritrarrà dall'uso, specie se alquanto spinto, del nitrito d'amile, altrettanto è evidente che analoghi risultati si avranno da questo agente, quando lo si adoperi per rialzare le forze del cuore nelle malattie infettive o flogistiche, come ad es., nella pneumonite.

Esso sarebbe davvero molto prezioso, se ci facesse raggiungere un tale effetto, quando si pensi come molte volte nella pneumonite l'esito letale venga dal cuore; mentre se questo avesse potuto essere sorretto, forse anco per poche ore, arrivando in appresso la cosiddetta defervescenza, sarebbe stato del tutto salvo il paziente.

Pur troppo, non è riservato al nitrito d'amile un così alto compito. Per esso accade, sotto un certo punto di vista, quanto succede pella pilocarpina, la quale, sebbene possa talora trovare speciali indicazioni nel trattamento della difterite faringo-laringea, pure in oggi è pressochè bandita da questo (Hardy, Gallois, Kahler, Vulpian), perchè all'abbassamento notevole che produce nella pressione arteriosa sussegue un infiacchimento della attività cardiaca, in-

fiacchimento che, aggravando quello preesistente dovuto alla infezione ed alla febbre, aggrava indubbiamente le sorti del malato, il quale non di rado soccombe per paralisi cardiaca.

Ed è appunto l'abbassamento di detta pressione, che controindica l'uso dell'alcaloide dell'*jaborandi* nelle cardiopatie, quand'anche dai suoi effetti sudoriferi e scialagoghi si possa avere qualche vantaggio nelle idropisie cardio-renali, perchè in tali condizioni viene ad aggravare la diggià diminuita attività cardiaca.

Se si esaminano i tracciati ottenuti da individui sottoposti alla azione della pilocarpina, come già dissi in precedenza, si riscontra una perfetta analogia con quelli offertici dal nitrito d'amile. Già dopo pochi istanti dalla iniezione della pilocarpina, tostochè si iniziano gli effetti biologici di questa, la linea ascendente del polso si innalza in modo molto rilevante, la pressione intrarteriosa nel contempo si abbassa (1), nel mentre che aumenta la frequenza del battito cardiaco. Da questi fenomeni si conchiude con sicurezza che la pilocarpina dispiega una azione isostenizzante sul cuore. Per essa succede, come già dissi, quanto succede per il nitrito d'amile, che cioè il tracciato del polso pella verticalità delle sue linee fa supporre, come ancora da taluni si continua a credere, che il cuore venga rialzato nella sua attività, che si contragga con maggiore energia. Ciò dipende però dal fatto che si stimò di avere potuto valutare con la scorta del solo sfigmogramma la forza del cuore, cioè si credette di potere desumere dalla maggiore altezza delle linee di questo una maggiore

(1) Dell'azione della pilocarpina sul cuore. — Dott. Queirolo, *Italia Medica*, agosto 1883.

validità nell'impulso cardiaco, vero indicatore del quale è soprattutto la misurazione della pressione arteriosa, pressione che tanto viene ad indebolirsi per la pilocarpina (Kahler, Soyka, Queirolo) ed ancora più per il nitrito d'amile (Wood, Brunton, Testa), il quale agente esercita tale effetto rapidamente manifesto fino dai primi periodi della sua azione biologica.

Però, come esposi in precedenza, anche il solo esame degli sfigmogrammi ci permette di riconoscere, come realmente non sia aumentata per la pilocarpina e meno poi per il nitrito d'amile, la potenza delle contrazioni cardiache.

È qui il caso di ripetere che molte sono le cause che fanno variare l'altezza delle linee del polso. Così, se è vero che l'aumento di tale altezza può essere dato da maggior forza della sistole cardiaca, è altrettanto vero che esso sta anche in relazione collo stato anatomico e funzionale delle pareti arteriose. Pilocarpina e nitrito d'amile inducono in queste uno stato di rilasciamento, ed è perciò che si lasciano distendere con la massima facilità dall'urto dell'onda sanguigna, e, non opponendo più quella *normale* resistenza con la quale reagiscono contro quest'onda, permettono che la leva dello sfigmografo inscriba per intero tutta questa onda, e così ottiensì una linea più alta del normale, sebbene resti immutata od anche si faccia più fiacca la energia del cuore.

È certo che sotto questo rapporto non può essere più perfetta l'analogia di azione, riguardo ai fenomeni cardio-vascolari, tra il nitrito d'amile e la pilocarpina, il quale ultimo agente si sa che esercita, come in oggi da quasi tutti si ammette, una azione tanto ipostenizzante sulla attività cardiaca (1).

(1) Non pochi si possono trovare gli esempi per mostrare,

Come ora si potrà sostenere che il nitrito d'amile sia un tonico, un eccitatore delle forze del cuore?

Se dalla dilatazione vasale e dalla conseguente diminuzione della pressione intrarteriosa, la quale, come già dissi, non rappresenta un fenomeno che compensi i fenomeni che presenta, relativamente al cuore, il pneumonico e più ancora il cardiopatico, se da questo dovesse venire rialzato il cuore, come da

come l'altezza dello sfigmogramma non sia sempre l'indice esatto della energia cardiaca. Una prova evidentissima della differente altezza dei tracciati del polso in uno stesso individuo, presi contemporaneamente, rimanendo quindi immutato il cuore, l'abbiamo in certi emiplegici, in quelli che presentano fenomeni di paralisi vasale nella parte paralizzata. Orbene, lo sfigmogramma che si ottiene da questa parte, presenta talora nella linea ascendente una altezza doppia, ed anche tripla, di quella del tracciato ottenuto nella parte sana. In tale caso l'onda sanguigna inviata dal cuore è uguale per i due lati, ma quella che arriva alla parte paralizzata, non trovando più la normale tensione arteriosa, solleva con maggior impeto la leva dello sfigmografo. L'arto paralizzato trovasi pressochè nelle stesse condizioni di quello di un individuo sottoposto alla azione del nitrito d'amile. Ho raccolto da alcuni emiplegici, poco dopo l'insulto apoplettico, dei tracciati veramente belli sotto questo rapporto, e taluni di essi, nel mentre mi davano per il lato sano l'espressione di un polso tardo, rotondo, per il paralitico tale espressione era totalmente cambiata, si aveva cioè un polso celere dall'angolo molto acuto, con dei catacrotismi molto acuminati. Piacemi aggiungere che non sempre si hanno queste differenze enormi tra gli sfigmogrammi dei due lati; non so se da ciò, moltiplicando le osservazioni, si possa trarre un criterio riguardo alla sede che più facilmente determina tali fenomeni vaso-paralitici. Quantunque di tale argomento molti siensi occupati, più di tutti il Lorain ed il Landois, pure parmi non si sia studiato su vasta scala quali sieno le regioni, che lese per emorragia, embolismo o trombosi, danno più facilmente questo fenomeno relativo alla tensione vasale.

Dujardin, Beaumetz e Kurz si ammette, si dovrebbe avere nei cardiogrammi la espressione di tale avvenimento. Questa ci dovrebbe essere data dalla maggiore altezza delle linee, altezza che, all'inverso di quanto dissi per gli sfigmogrammi, per lo più è il vero indice della validità della contrazione ventricolare, dell'energia del suo battito.

Nulla di tutto ciò nelle linee predette, neppure nel primo istante di agire del nitrito si rinforzano queste contrazioni; fino da questo momento le sistole cardiache si deprimono, mentre si accelerano considerevolmente. Diminuendosi in un grado alquanto rilevante uno dei precipui fattori della circolazione normale, quale è la tonicità dei vasi, dovrebbero avere da parte del cuore uno sforzo, onde sopperire alla progressiva deficienza di questo elemento del circolo normale e, qualora il cuore fosse proprio atto a produrre questa necessaria maggiore attività a scopo compensativo, si dovrebbe avere espresso nei tracciati tale aumento con una maggiore altezza delle predette linee.

Ma ciò non ha luogo, anzi accade il contrario; il cuore non è più capace di sopperire a questo difetto con un accrescimento della sua potenza funzionale, che valga a mantenere normale il circolo che venne turbato dal nitrito d'amile. Ciò certamente significa che ha ricavato da questo agente una influenza, che lo mette in condizioni tali da non sviluppare questa forza maggiore; infatti significa che questo agente ha esercitato sull'organo una azione progressivamente depressiva; è perciò che il battito cardiaco si fa più debole; è perciò che le linee del cardiogramma tanto più si impiccioliscono, quanto più avanti si spinge l'azione del nitrito d'amile.

Per queste considerazioni e per tutte le altre precedenti, parmi abbastanza legittima la conclusione, che si debba negare al nitrito d'amile una influenza vantaggiosa sul cuore, esplicandosi questa od indirettamente colla dilatazione vasale, o direttamente con una azione stimolante sul cuore stesso.

Parmi anzi qui arrivato il momento di conchiudere, che quell'istessa azione paralitica che il nitrito d'amile spiega sui vasi, si spiega del pari sul cuore.

Davvero, che male si potrebbe capire la identità dei fenomeni relativi al cuore ed alle arterie, prodotti dal nostro agente e dalla pilocarpina, se si continuasse ad insistere nella troppo teorica concezione che il primo eccita il cuore, mentre, come è positivamente dimostrato, questo viene grandemente depresso dal secondo.

Si è parlato troppo a lungo della azione del nitrito d'amile sulle arterie, quasichè questa ne fosse la esclusiva.

I fenomeni cardiaci, che fanno parte del quadro dell'azione biologica del nitrito d'amile, non vanno tutti considerati come effetti di una azione indiretta sul cuore, che provenga esclusivamente dallo stato in cui vengono a trovarsi i vasi. Questi fenomeni, per quanto venni esponendo fino ad ora, hanno la espressione di un risentimento diretto del cuore stesso.

È davvero difficile che, spiegando l'agente in questione la sua attività sui centri vaso-motori bulbari e spinali, attività che si trasmette (1) dal centro ai vasi per mezzo dei nervi, senza che sia necessario il contatto locale del sangue inquinato colle pareti dei vasi, è difficile che il farmaco limiti la sua azione ai

(1) Mosso, loc. cit.

soli centri vaso-motori, senza influire sui cardiaci, mentre mostra di fare ciò in qualche guisa sugli stessi centri respiratorii, talchè spesso ne affretta gli atti e talora ne altera il ritmo. Le risultanze sperimentali pertanto fanno accettare questa ipotesi con molta convinzione.

Sotto l'azione del nitrito d'amile il cuore accelera le sue sistoli, mentre esse si fanno visibilmente più deboli; si potrebbe dire che tale affrettamento, quasi in-dipendenza alla legge di Marey, è dovuto, in parte però, alla diminuzione della pressione intrarteriosa, mentre l'indebolimento del cuore è esclusivamente dovuto all'azione ipostenizzante che il farmaco esercita su questo. Quando tale azione si spinga a grado elevato, in allora l'organo si sfianca nelle sue cavità, e cade nell'arresto diastolico, che è il caratteristico reperto degli animali avvelenati col nitrito d'amile.

Come è conosciuto il fatto che la fisiologia e la farmacologia non possiedono ancora dei mezzi capaci di modificare profondamente la energia e la frequenza dei battiti cardiaci, senza mutare contemporaneamente lo stato dei vasi, così è indubitato, che mutando primitivamente questi, ed in modo alquanto rilevante, anche il cuore non potrà restarsene indifferente. Così appunto si può ammettere, che dei due fenomeni presentati dal cuore per l'influenza del nitrito d'amile, uno, l'acceleramento, sia forse dipendente in qualche parte dalla dilatazione vascolare e quindi dalla diminuzione delle resistenze normali che fisiologicamente s'oppongono al lavoro del cuore, l'altro, l'indebolimento, sia invece dovuto ad una azione paralizzante, che si spiega sul cuore, come si spiega sui vasi.

E davvero, che a tale ipotesi io non sono condotto da considerazioni puramente teoriche; lo studio del nitrito d'amile su malati con lesioni cardiache od arteriose, studio che non mi consta sia stato fatto da altri, e che mi ha rivelate certe particolarità che mi pajono di qualche interesse, questo studio mi ha mostrato come in taluni casi di spiccata alterazione del sistema arterioso, mentre il numero delle pulsazioni cardiache di ben poco si affretta, si ha che il cuore mostra egualmente indebolita la validità del suo impulso.

Così nel tracciato n. 8, preso da una donna affetta da ateroma centrale, ad esito di stenosi aortica, con successiva endocardite ad esito di insufficienza mitrale, vediamo non molto grande l'acceleramento delle sistoli cardiache, di gran lunga inferiore a quello che il nitrito amilico produce nei casi di assoluta integrità dell'apparecchio cardio-vascolare, mentre è abbastanza evidente la depressione delle forze del cuore, segnalata dalla riduzione delle linee cardiografiche. In questa donna, come in altri soggetti con lesioni arteriose, però più spiccate che in essa, non essendo possibile una attivissima dilatazione delle arterie per l'influenza del nostro agente, in causa della alterata loro struttura, mancò l'abituale grande affrettamento del polso, quasichè questo stesse esclusivamente legato a tale dilatazione. (V. sfigmogrammi, N. i 9, 10, 11, 12.

Qui è duopo che io aggiunga, che se tutti i fatti che fino qui sono venuto raccogliendo e tutte le considerazioni a questi inerenti, non bastano per farci ripudiare questo preteso eccitante del cuore, quando lo si voglia usare per rialzare le forze del cuore caduto in uno stato di adinamia durante lo stadio dissistolico delle cardiopatie e nel decorso della pneu-

monite; se ciò non basta, il solo fatto degli effetti anossiemici che in maniera non indifferente esso induce, dovrebbe essere più che sufficiente per farci esitanti nell'usarlo per vincere la paresi cardiaca del cardiopatico o del pneumonico, il sangue dei quali ha diggià un sovraccarico di acido carbonico. Noti appunto che non occorrono le generose inalazioni di nitrito d'amile per avere questi effetti anossiemici; basta (Jolyet, Regnard, Wood) usare quella dose, che è incapace di produrre fenomeni generali di una certa entità per alterare, sia pure transitoriamente, il color rutilante del sangue arterioso.

Dopo avere abbastanza diffusamente esposti tutti que'criterii, che mi pajono opportuni per farci riconoscere nel nitrito d'amile un agente che immeritatamente gode la fama di eccitante del cuore, devo soggiungere che fortunatamente la sua azione è così rapida a dissiparsi, talchè è assai raro che, purchè non venga spinto ad alta dose, possa nuocere agli individui sani. Ciò però non significa, che del pari innocuo riesca quando venga adoperato per taluni malati.

In quelli pei quali fino ad ora lo si designava come indicatissimo, torna realmente dannoso, appunto perchè vengono aggravate le turbe circolatorie delle quali sono in preda.

Insistendo molto in questi nell'uso del farmaco, allo scopo di eccitare il loro cuore, io sono convinto che si raggiungerà un'effetto, che potrà seriamente compromettere la loro sorte.

È da notarsi pertanto, come le idiosincrasie per questo agente, nell'individuo sano sieno, come fanno osservare (Loebisch, Black, Binz) abbastanza frequenti: così nelle mie numerose ricerche, in individui sani e convalescenti, mi imbattei spesso in soggetti che ri-

sentivano dal nitrito d'amile, una influenza che relativamente al cuore mi destò qualche allarme, notando che in essi era stata usata quella cauta dose, che in tutti gli altri non aveva ingenerato alcuna molestia.

Così, in un giovane villico, affetto da catarro gastrico cronico, ed in altro, affetto da anemia, poche gocce per inalazione, diedero scoloramento della faccia, lieve cianosi delle labbra, progressivo smarrimento della coscienza, ed altri segni di imminente collasso: risultato che, come fa notare Urbantschitsch, non di rado si incontra anche usando 2 o 3 gocce del farmaco.

Dopo avere esposte tutte queste considerazioni, mi resta solo da dire, come io abbia indirizzata la mia attenzione alla vera influenza del nitrito d'amile nei cardiopatici, ritrovantisi nel periodo di buona e di deficiente compensazione del loro vizio valvolare. Fu il fatto della insufficienza assoluta del farmaco, mostratosi in taluni casi di grave dissistolia, che mi indusse a ricercare quanto vi fosse di vero nell'asserzione da tanti chiari autori ripetuta, dell'azione eccitante cardiaca del nostro agente nei predetti stadii.

Quegli insuccessi mi spinsero ad ulteriori ricerche: nelle prime prove già si radicò in me il pensiero, qualora avessi insistito un po' troppo, del vero danno, e più spesso della dannosa inutilità di questo agente. Ed era questa ultima per me una cognizione acquistata, perchè non mi permetteva più, che, fidando totalmente nell'azione del farmaco, non avendo effetti vantaggiosi, mi acquetassi nel pensiero che la gravità delle condizioni che si volevano combattere fossero superiori ad ogni risorsa, mentre invece, altri agenti potevano darmi quel rialzamento delle forze del cuore, che indarno avrei sperato dal nitrito d'amile.

A vero dire, dopo quanto venni fin qui dicendo, l'esposizione dei risultati da me osservati sarebbe del tutto superflua, essendo già facile comprendere dalla sola analisi dei fenomeni biologici di codesto farmaco, come esso debba tornare in ogni caso inutile, talora dannoso, se usato ripetute volte, nel trattamento del periodo dissistolico delle cardiopatie. Però, mi sento spronato ad effettuarla, poichè, avendo attuate le mie ricerche in cardiopatici anche durante un periodo di relativo benessere, ebbi a riscontrare in taluni di essi, dei fenomeni che parmi abbiano qualche interesse e che non sieno gran fatto conosciuti.

1. L. G. d'anni 80.

Artero-encardite cronica ad esito d'insufficienza mitrale.

Le inalazioni di nitrito d'amile vennero praticate la sera del suo ingresso nello Spedale, trovandosi la paziente in una fase di grave dissistolia, avendo edemi diffusi con segni di stasi polmonate.

Il polso piccolo, irregolare, batte 120-130 volte al m'.

Si fanno inalare otto gocce per circa 30 m''.

Nel 1° m'. durante l'inalazione	si ebbero	130 pulsazioni per m'.
> 2° » dopo	»	» 140 id. (scompare il
> 3° » »	»	» 128 id. modico ros-
> 4° » »	»	» 126 id. sore che s'era
> 6° » »	»	» 130 id. manifestato).

Il polso durante e dopo le inalazioni si mantenne piccole e molto irregolare. Quando si manifestò l'arrossamento, il quale fu appena accennato, la paziente si lamentò di un senso di soffocazione. Una seconda inalazione, ripetuta mezz'ora dopo, venne

peggio tollerata e non migliorò in alcuna guisa lo stato del polso; si notò invece un'aggravamento nell'ambascia respiratoria. Gli eccitanti (alcolici) dati generosamente sostennero le forze, finchè il riposo e la digitale riordinarono le gravi turbe circolatorie ingenerate nella paziente.

2. L. M., villica di 73 anni.

Artero-encardite cronica, con degenerazione del miocardio.

Venne portata allo Spedale, presentando un quadro di grave dissistolia. Si presentava assopita, quasi incosciente, aveva 42-47 pulsazioni al m', ed il polso era poco vibrato, con frequenti intermittenze. Respirazioni 40. Sincronismo tra il battito cardiaco ed il polso della radiale.

Si praticò una inalazione di otto gocce, durata per circa 40 secondi.

Nel 1° m' durante la inalazione	44 pulsazioni
» 2° » dopo » »	45 »
» 3° » » » »	48 »
» 4° » » » »	48 »
» 5° » » » »	47 »
» 6° » » » »	40 »
» 7° » » » »	41 »
» 8° » » » »	47 »

Durante e dopo la inalazione il polso si fece meno valido, il respiro divenne più frequente (46 al m'). La paziente non si ridestò dallo stato di sopore.

Alle 9 pom. della stessa sera, in cui si fece la predetta inalazione, continuando lo stato grave della paziente (respir. 44 al m', puls. 44 al m') si ripeté l'inalazione. Il polso, durante e dopo questa, oscillò

fra 41-46 battute al m', perdette invece visibilmente di forza; le respirazioni montarono a 52.

Più tardi, non essendosi modificate le condizioni in onta di una terza inalazione, praticai una iniezione ipodermica di etere solforico. Ripetuta questa qualche ora dopo la mezzanotte, si trovò ancora vivente la malata nella mattina, mentre verso le 10 pom. la si poteva dire agonizzante.

Cogli alcoolici fu sorretta fino alla sera, indi morì, essendosi fatti più intensi i fenomeni di edema polmonale.

Alla sezione si trovò uno spiccato ateroma aortico, che avea invaso estesamente le coronarie, ed era diffuso anche alle arterie di piccolo calibro. Si trovò una encardite lenta ed una degenerazione fibrosa (sclerosi) del miocardio.

Codesta osservazione, mentre consuona colla precedente, per mostrare come in talune condizioni il nitrito d'amile manchi dei suoi effetti più caratteristici, quale è l'acceleramento del polso, è ben più eloquente della precedente per il fatto che, stante la lentezza del battito cardiaco, potè essere constatata con precisione la mancanza della influenza acceleratrice del polso.

Tutte e due queste osservazioni mostrano, come dal farmaco non venissero influenzate in meglio le condizioni delle pazienti. Se nella seconda queste erano troppo gravi per sentire tale influenza, non lo erano così nella prima, nella quale produssero tanto buoni effetti gli alcoolici, che alla opportuna dose in essi vennero somministrati ci fecero guadagnar tempo, tanto da permettere che la digitale spiegasse in seguito intera la sua benefica azione.

3. T. P. di 65 anni.

Entra nello Spedale in preda a fenomeni di assistolia non molto grave. Però aveva edemi diffusi ed una evidente dilatazione delle cavità destre del cuore. Presentava un polso aritmico e piccolo, con 107-110 battute per m'.

Si fa una modica inalazione, ed il polso, fattosi marcatamente meno valido, oscillò tra 104-110, con un massimo di 118. Si ebbe un rossore abbastanza evidente, limitato però alla faccia, che fu tardo assai a comparire.

La paziente, nè da questa, nè da altre inalazioni ebbe a risentire alcun vantaggio subbiettivamente.

La digitale mitigò di poco le sue sofferenze.

La paziente morì un mese dopo, improvvisamente, e la sezione mostrò un esteso e grave ateroma dell'aorta ascendente e discendente, sclerosi e regressione adiposa del miocardio, spiccata assai la prima.

In altra inalazione, quando la paziente si sentiva un po' meglio, il cuore mostrò di sentire quasi nulla la influenza del nitrato d'amile, relativamente all'acceleramento dei suoi battiti; sotto la sua influenza si facevano più spiccate le oscillazioni del numero di questi per m'.

4. R. A. di 51 anni. Artero-encardite cronica con degenerazione del miocardio.

Si constata nella paziente un cospicuo grado di ateroma.

La sera del suo ingresso nella sala ha lieve dispnea, poco edema agli arti inferiori, segni di ingorgo alla base dei polmoni. La malata da oltre un anno ha fisso il suo domicilio nello Spedale, essendo incapace

a qualsiasi lavoro, perchè nei più piccoli sforzi è colta da cardiopalmo e dispnea.

Prima delle inalazioni (8-10 gocce) 82 pulsazioni al m'.

Numero delle pulsazioni per $\frac{1}{4}$ di m'.	$\left\{ \begin{array}{l} 1 - 21 \\ 2 - 22 \text{ (rossore)} \\ 3 - 22 \text{ (sospesa la inalazione, lagri-} \\ 4 - 23 \text{ mazione)} \\ 5 - 21 \\ 6 - 22 \\ 7 - 21 \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} \text{frequenti} \\ \text{colpi} \\ \text{di tosse} \end{array} \right\}$
--	---	--

Durante la inalazione la paziente accusa cefalea, che persistette alquanto a lungo, e costrizione alle fauci, con senso di ambascia.

Qualche tempo dacchè la paziente degeva in sala, ricominciò a presentare dispnea e senso di tensione all'epigastrio, con edemi alle gambe. Questo era dovuto ad una mediocre stasi epatica.

Fatta una inalazione di 8 gocce, si ebbero i seguenti risultati:

Num. delle pulsaz. per $\frac{1}{4}$ di m'.	$\left\{ \begin{array}{l} 1 - 20 \\ 2 - 20 \\ 3 - 19 \text{ (rossore al volto)} \\ 4 - 20 \text{ (cessata inalazione)} \\ 5 - 20 \text{ (dispnea)} \\ 6 - 18 \text{ (senso di vertigine)} \\ 7 - 17 \\ 8 - 19 \end{array} \right.$	$\left \begin{array}{l} 9 - 20 \\ 10 - 20 \\ 11 - 19 \\ 12 - 18 \\ 13 - 17 \\ 14 - 15 \\ 15 - 15 \\ 16 - 18 \end{array} \right.$
---	--	---

Durante la inalazione si accresce il numero delle respirazioni, ed il senso subbiiettivo di dispnea. In-sorgono colpi di tosse. Il polso si fa evidentemente irregolare, e coll'esplorazione attenta, come per l'impulso cardiaco, presenta perdita di energia.

La quasi totale mancanza di influenza sul polso in questo caso, la si desume con evidenza dai trac-

ciati 9, 10, 11, 12. Ripetute ricerche mostrarono come in nessuna volta il nitrito avesse portato qualche giovamento; anzi sempre mostrò di diminuire l'energia cardiaca, sul ritmo della quale indusse un certo turbamento, come si vede dalle sopraesposte cifre.

5. D. R. d'anni 76. Artero-endocardite lenta ad esito di insufficienza mitrale.

La paziente da più mesi è degente nello Spedale, non può darsi alle più piccole fatiche. Tratto tratto è còlta da fenomeni di dissistolia, che lentamente si stabilisce, mettendo la paziente in qualche pericolo, se non opportunamente trattata. La digitale ed il riposo valgono a ridarle presto un discreto benessere.

Si fa l'inalazione (10 gocce) in un momento, in cui erano diggià cominciati gli edemi agli arti inferiori, con spandimento ascitico.

Il polso era irregolare.

Num. delle pulsaz. per $\frac{1}{4}$ di m.	$\left\{ \begin{array}{l} 1 - 24 \\ 2 - 24 \text{ (comincia l'inalaz.)} \\ 3 - 23 \text{ (rossore)} \\ 4 - 26 \text{ (cessata inalazione)} \\ 5 - 20 \\ 6 - 25 \\ 7 - 22 \end{array} \right.$	8 - 22	$\left. \begin{array}{l} 9 - 23 \\ 10 - 24 \\ 11 - 21 \\ 12 - 23 \\ 13 - 23 \\ 14 - 25 \end{array} \right\}$ il polso si indebolisce progressivamente.
		9 - 23	
		10 - 24	
		11 - 21	
		12 - 23	
		13 - 23	
		14 - 25	

In altre volte, e specie in una in cui il quadro era alquanto grave (polso epatico, stasi polmonale spiccata), il nitrito non mostrò spiccata influenza sul numero dei polsi, aumentò la dispnea ed il senso di grave malessere accusato dalla paziente. Il ritmo cardiaco si alterò assai, e si ebbe varie volte sospensione del polso alla radiale. Il tracciato cardiografico mostrò assai depressa l'energia del cuore.

Il 13 luglio 1883, essendo stata sospesa da due

giorni la digitale, la paziente trovavasi in un periodo di relativo benessere.

Avanti la inalazione presentava 70 pulsazioni al m', con espansione abbastanza valida; notavasi però qualche irregolarità, talchè oscillava tra 70 e 66.

L'inalazione produsse sempre abbastanza vivo il rossore al viso. Essa rese più evidenti le oscillazioni nel numero delle pulsazioni, talchè da 30 per mezzo m', salivano a 36. Anche quando il loro numero era più lento, si sentiva evidentemente che la loro energia non era aumentata.

In questa paziente e nella susseguente, le quali hanno dimora fissa nello Spedale, oltre alle accennate prove, altre ne feci e con qualche assiduità, in poche ore, allorchè si erano stabiliti i segni del periodo dissistolico.

Nel tentare queste prove ero rassicurato nel farle dalla conoscenza del grado della dissistolia, che si era svolta sotto i miei occhi, e dalla conoscenza del facile ripristinarsi del rotto equilibrio nella circolazione. Quantunque talune volte provato avessi il nitrito in que' momenti in cui vi erano i segni precursori della fase dissistolica, mai ebbi la fortuna di sollevare le forze del cuore ed impedire quest'ultima. In allora poche dosi di digitale bastavano per dissipare in pochi giorni tutte le molestie delle pazienti.

6. T. T. di 56 anni. Endocardite lenta ad esito di stenosi ed insufficienza mitrale.

Entra in Sala con un quadro di grave dissistolia, durante il quale presentò segni di infarto polmonale.

Una prima inalazione viene praticata durante un periodo di discreta compensazione, ottenuta mediante

la digitale. Tale inalazione fu piuttosto generosa (12-14 gocce) e continuata per oltre un m'.

Il polso da 46 battiti al m', fino dalle prime inalazioni ascese a 58. Durante il rossore completo presentò 48, 50, 52, 46 battiti. Cessato il rossore, persistono le irregolarità predette, che non si notavano prima che la paziente venisse sottoposta all'azione del nitrito d'amile.

Seconda inalazione (10 gocce).

La malata si trovava abbastanza bene, non aveva dispnea, nè qualsiasi fenomeno di stasi nell'albero venoso.

Avanti la inalazione presenta 52 battiti alla radiale, per minuto primo. Sono vibrati, abbastanza regolari, senza intermittenze.

Numero delle pulsazioni per 1 ₄ di m'.	}	1 - 25		6 - 36
		2 - 30		7 - 26
		3 - 35 (rossore intenso)		8 - 26
		4 - 36 (sospesa inalazione)		9 - 30
		5 - 36		10 - 32

In seguito il polso scese fino a 44 battute per m'. Queste erano pochissimo valide, mostrandosi in tale periodo la paziente meno ansante e debilitata. (V. tracciato n. 7°).

Terza inalazione.

La malata da più di accusa ambascia respiratoria continua, che si esacerba nella notte sotto forma di accessi di soffocazione. Presenta edemi diffusi agli arti inferiori, e forte tumidezza epatica. Avanti l'inalazione (8-10 gocce per mezzo m'), che venne tollerata bene, dal lato subbiottivo, il polso oscillava tra le 74-80 battute al m'.

Numero delle pulsazioni per $\frac{1}{2}$ m'.	} 1 - 40 2 - 37 3 - 40 (sospesa la inalazione) 4 - 37		4 - 28
			5 - 34
			6 - 32
			7 - 37
			8 - 34
			9 - 39

Fino dai primi quattro mezzi m', il polso diventa filiforme, e presenta assai più spiccate le aritmie.

In seguito il polso riacquistò un po' di forza, persistettero più evidenti le aritmie. Una seconda ed una terza inalazione, con l'intervallo di mezza ora, diedero risultati analoghi ai predetti.

La notte, quantunque altre due volte venissero ripetute le inalazioni, si mantennero le sofferenze della paziente, che fu colta dai soliti accessi dispnoici.

La mattina successiva venne trattata colla digitale, che riordinò in 6 giorni ogni turba circolatoria.

Il 5 luglio, persistendo un senso di obbiettivo e subbiettivo benessere, si sottopone la paziente ad una inalazione piuttosto generosa.

Il polso, prima di questa, oscillò fra 52-56 battiti al m'.

Num. delle pulsaz. per $\frac{1}{4}$ di m'.	} 1 - 14 2 - 14 3 - 16 (rossore intenso) 4 - 17 (sospesa l'inalazione) 5 - 18 (persiste il rossore) 6 - 18 7 - 19 8 - 23 9 - 15 10 - 17 (scompare il rossore, la malata si fa pallida, il polso diventa minacciosamente piccolo.)		11 - 16
			12 - 14
			13 - 15
			14 - 14 (il polso rialza).
			15 - 16
			16 - 9
			17 - 11
			18 - 14
			19 - 13
			20 - 14
			21 - 13

All'8 settembre, trovandosi la malata da più settimane a letto, si presenta in uno stato di incipiente sopore, con dispnea piuttosto rilevante.

Il polso radiale, in accordo col battito cardiaco, batte 38-40 volte per m'.

	1 - 10	13 - 11 (seconda inal.)
	2 - 10	14 - 9
	3 - 11	15 - 14 (sospesa)
Num. delle	4 - 14 (polso piccolo)	16 - 12
pulsaz.	5 - 15 (rossore incipiente)	17 - 13
per	6 - 11 (sospesa l'inalazione)	18 - 14
$\frac{1}{4}$ di m'.	7 - 16 (respiro più frequente)	19 - 16 (polso piccolissimo, respiro affanoso)
	8 - 14	20 - 12
	9 - 11 (polso assai piccolo)	21 - 11
	10 - 9	22 - 13
	11 - 11	23 - 16
	12 - 9	

In nessun periodo la paziente sembra risvegliarsi dal suo stato di torpore.

7. C. G. di anni 76. Ripara nello Spedale. essendo affetto da pellagra.

Si constata modico grado di ateroma aortico, con lieve ipertrofia del ventricolo sinistro. Le arterie periferiche esplorabili presentano lievi segni di ateroma. Il malato nulla avverte subiettivamente dal lato degli organi circolatorii.

Prima di essere sottoposto alla inalazione, presenta 60 battute alla radiale per m'. Si fanno inalare 8 gocce per circa un m'.

Numero delle pulsazioni per $\frac{1}{4}$ di m'.	1 - 30	7 - 33
	2 - 38 (sospesa inalaz., rossore)	8 - 35
	3 - 38	9 - 32
	4 - 44	10 - 33
	5 - 38	11 - 32
	6 - 36	

In questo soggetto, le cui alterazioni vasali erano di modicissimo grado, il nitrito d'amile produsse i suoi caratteristici effetti, riguardo alla frequenza del

polso; non però con quella intensità, colla quale si mostrano nei soggetti ad apparato cardio-vascolare del tutto integro.

8. Z. B, di 41 anni. Affetto da endo-miocardite fibrosa.

Il primo attacco di dissistolia fu lungo, nè da questo si poté più riavere il paziente, il quale, dopo due mesi di degenza nello Spedale, moriva di improvviso.

La prima volta in cui si fecero le inalazioni di nitrito d'amile, trovavasi in uno stato di mediocre benessere. Prima della 1^a inalazione avea 72 pulsazioni per m'. In tutte le volte nelle quali si praticarono le dette inalazioni, quantunque comparisse intenso rossore, in nessuno dei loro periodi si manifestò frequenza del polso; l'aumento fu appena di pochi battiti.

In un altro periodo, con fenomeni di stasi polmonale alquanto rilevante, in cui il polso presentava frequenti intermittenze, fatta una inalazione di 8 gocce per circa 30 m'', e ripetuta un'altra volta dopo mezza ora, collo intento di mitigare l'ambascia e di rialzare le forze del cuore, si constatò che il numero delle pulsazioni non venne modificato, o si ebbe un aumento insignificante, nel mentre crebbe la irregolarità loro, talchè 2-3 pulsazioni lente assai, erano susseguite da 6-7 precipitose.

Tali irregolarità, esageratesi colle inalazioni, si mantennero per 9 m', dopochè queste vennero sospese.

È inutile che io ripeta come il paziente niun giovamento ritraesse dall'uso del nitrito d'amile; anzi dirò che ebbe da lagnarsene, perchè si aggravava sotto il suo uso la preesistente dispnea.

Il paziente morì improvvisamente, un mese dopo questi assaggi, mentre si trovava in un periodo in cui non ci erano fenomeni di stasi viscerali di qualche entità.

Lo necropsopia mostrò l'assoluta assenza di lesioni arteriose, fece rilevare una endo-miocardite fibrosa, essendo oltremodo cospicua la sclerosi del miocardio.

9. T. S. di 62 anni. Artero-encardite ad esito di insufficienza mitrale, degenerazione del miocardio.

Come nei casi precedenti, in ogni circostanza il nitrato d'amile non mostrò alcuna influenza sul polso.

La mancanza di effetti, relativamente al numero delle pulsazioni fu tanto più evidente quanto più deficiente era la forza del cuore.

In nessuna circostanza si poté constatare il più piccolo vantaggio, anzi il paziente per l'influenza del farmaco mostrò più grave la dispnea da cui era tormentato. Le arterie periferiche erano colpite da diffuso processo di ateromasia. La necropsopia fece constatare un processo avanzato di endo-arterite diffusa, con endocardite e degenerazione del miocardio. (V. tracciati 13° e 14°),

10. B. S. Encardite cronica con arterite centrale e periferica, con grave degenerazione del miocardio.

Le inalazioni fatte durante una fase di intensa dissistolia, nel mentre non fecero notare alcun fenomeno riguardo alla frequenza delle sistoli, aumentarono le sofferenze del paziente; vale a dire, crebbe la dispnea, mentre l'impulso cardiaco divenne progressivamente più debole. (V. tracciati 15-16.)

In base a queste osservazioni, senza citarne altre che sono in gran parte analoghe, parmi di essere a sufficienza autorizzato ad asserire, che anche dalla ricerca clinica risulta che il nitrito d'amile non torna in alcuna maniera vantaggioso durante le fasi dissistoliche delle cardiopatie, quando lo si adoperi collo intento di sollevare e di eccitare le forze del cuore.

In tutte le mie ricerche non una volta ebbi a constatare realmente il più piccolo sollievo a vantaggio dei malati; non lo ebbi neppure quando il cuore in breve tempo, con altri mezzi, ripigliava regolari le sue funzioni.

Devo però asserire che effetti veramente sinistri non ne riscontrai, e davvero ciò non poteva succedermi, dacchè, sempre dubitando del farmaco, non mi sentii autorizzato a spingere lo sperimento al punto, da farmi vedere i predetti effetti, mentre sempre usai quella dose di farmaco e la ripetei per quel numero di volte, che avrebbe dovuto mostrarmi i suoi risultati, quando l'azione di questo fosse stata di reale eccitazione del cuore.

Il nitrito d'amile ha una azione fugacissima, e sta in ciò la ragione della sua innocuità nel maggior numero dei casi, quando venga adoperato in individui sani, purchè anche in questi se ne faccia uso non ismodato.

Ma l'essere spesso inoffensivo il nitrito d'amile in tali circostanze, non è un buon argomento per dichiararlo altrettanto in alcuni malati (cardiopatici, pneumonici). Ammesso che in questi, venendo dato una o due volte ed a piccola dose, non torni per sè stesso pericoloso, esso riuscirà sempre dannoso, perchè usandolo come eccitante delle forze del cuore, si tralascia di somministrare qualche altro a-

gente che questo scopo realmente ci faccia raggiungere. Se poi si insista alquanto nel suo uso, coll'intento di vieppiù assicurare questa pretesa azione stimolatrice del cuore, in tal caso il danno è ancora maggiore, perché si associa in tal maniera al quadro offerto dal pneumonico, o dal cardiopatico, quello che è proprio all'azione del rimedio, e così si sommano insieme, contro l'attività dell'apparato cardio-vascolare.

Analizzando ancora i risultati delle mie ricerche su tale argomento, vedo in talune di esse, quasi tutte in quelle suesposte, espresso un fatto che parmi se non del tutto ignorato, almeno poco conosciuto.

Soltanto Guttman ed Eulemburg non sempre constatarono aumentarsi il numero delle pulsazioni cardiache sotto l'influenza del nitrito d'amile. Io non so se alle volte in individui sani, per ispeciale idiosincrasia, possa mancare tale effetto, e ciò indipendentemente da speciali condizioni dell'apparato cardio-vascolare. Nelle mie ricerche su individui sani, non ebbi mai a riscontrare tale mancanza, mentre la ebbi a trovare abbastanza di frequente nei cardiopatici da me sottoposti all'azione del nitrito d'amile, e precisamente in quelli con gravi alterazioni cardio-vascolari.

È appunto nella esistenza di tale stato morboso, che io credo di trovare la ragione della assenza di uno tra i più caratteristici fenomeni del nitrito d'amile. Notisi pertanto, a scanso di equivoci, che l'assenza di tale fenomeno non deve essere ascritta a troppo piccola dose adoperata. Ciò non fu mai, perché ogniquale volta mi imbattei in tale fatto, dubitando che provenisse dall'aver adoperato troppo poco nitrito d'amile, ne usai dose maggiore del solito, la quale mi dava spiccati tutti gli altri suoi fenomeni caratteristici.

Se bene interpreto i fenomeni osservati, parmi di potere asserire che l'intensità delle alterazioni del cuore e delle arterie, è la causa pella quale, in modo più o meno rilevante, viene ad essere assente la frequenza delle pulsazioni cardiache.

Non saprei a vero dire a quale di questi due momenti abbia da attribuirsi la massima importanza. Pertanto, vediamo che nella osservazione 8^a, quantunque il sistema arterioso del soggetto che ne è argomento, fosse integro, tuttavia non si produsse alcun aumento nel numero delle pulsazioni cardiache. Tale fatto però non oppugna la ipotesi da me emessa, che cioè in qualche parte l'affrettamento delle rivoluzioni cardiache possa essere dovuto alla dilatazione vascolare, ingenerata dal nitrito d'amile. La necropsopia mostrò trattarsi di una intensa ed estesa sclerosi del miocardio, la quale fece sì che il paziente morisse improvvisamente, poche settimane dopo che furono istituite le ricerche predette.

In esso si prodnceva la dilatazione vascolare, che ci si esprimeva col rossore intenso della faccia e del tronco, ma il cuore troppo degenerato, non subiva influenza da questa dilatazione, non affrettava le sue sistoli, perchè inetto a reagire in qualsiasi maniera.

Nel paziente, unico effetto prodotto dal nitrito d'amile fu la perdita della forza e della ritmicità delle contrazioni del suo cuore.

Del pari, si constata tale difetto di risentimento indiretto da parte del cuore, anche nelle osservazioni 9^a e 10^a.

In tutti questi tre casi, ma specie nell'8^o, anche la digitale rimase quasi senza effetto: ed era ciò ben naturale, perchè colla alterazione delle carni del cuore, veniva a mancare una delle precipue condizioni

che si richiedono affinchè la droga possa estrinsecare la sua azione; questa precipua condizione è la integrità dell'elemento su cui, direttamente od indirettamente, essa agisce.

Uno stato ateromatoso intenso, centrale e periferico, valse del pari a rendere molto scarso l'aumento numerico delle rivoluzioni cardiache sotto l'influenza del nitrito d'amile, come appunto risulta dalla osservazione 4^a. (V. tracciati 9, 10, 11, 12).

È naturale ammettere che il processo di arterite, che si mostrava tanto avanzato nei vasi superficiali, non avesse risparmiato anche i vasi più piccoli, i quali, nella donna che è argomento di tale osservazione, non poterono dilatarsi con quell'attività, come se fossero stati del tutto integri. Il cuore, in quella donna, quantunque ipertrofico, non dava segni che mostrassero una sua spiccata degenerazione; esso adunque avrebbe potuto reagire, ma ciò non ebbe luogo, perchè, causa il processo degenerativo delle arterie, non fu possibile una loro dilatazione, a segno da indurre per questa uno spiccato aumento numerico nelle sue pulsazioni.

Qui poi devo aggiungere, che quanto più grave è lo stato del periodo dissistolico, tanto più evidente riesce la mancanza dell'affrettarsi del cuore, mentre riesce sempre visibile la depressione delle sue forze. Ciò appunto constatai più volte, facendo le inalazioni di nitrito nei vari periodi di benessere e di malessere, che mi presentavano i predetti cardiopatici durante la loro lunga degenza nello Spedale.

Mi basta di accennare quest'ultimo fatto, senza tentare di darne la spiegazione, perchè esso ci dimostra come, precisamente in quelle condizioni nelle quali si raccomanda il nitrito d'amile, non di rado

nei carpiopatici si producano scarsi quei fenomeni suoi caratteristici, dai quali si vorrebbe eruire una azione speciale eccitatrice del cuore.

Ripeto poi qui, che se talora mancano nei casi di estese lesioni cardio-vascolari, quelli cioè della dilatazione vascolare e del consecutivo acceleramento delle rivoluzioni cardiache, non mancavano però gli altri, soprattutto l'infacciarsi delle contrazioni cardiache e le frequenti alterazioni del loro ritmo; l'aumentare dello stato dispnoico; tutti, infatti, que'fenomeni che appunto costituiscono la parte più spiccatamente nociva dell'azione del nitrito d'amile.

Se male non mi appongo, parmi che le mie ricerche mi autorizzino a dare una qualche importanza allo stato delle arterie, talchè il nitrito potrebbe dirsi il reattivo di queste, perchè col suo mezzo si può arrivare a conoscere rapidamente il grado di loro elasticità.

Però, siccome in nessuna guisa è da credersi che l'acceleramento del cuore sia per intero dovuto alla dilatazione vascolare (V. osservazione 8^a), perchè, come disse Jones, quasi sempre il maggior numero dei battiti si ha avanti che si ingeneri il rossore, perchè spesso accade che non si produca dilatazione vasale visibile, mentre egualmente il cuore si accelera, così si potrà dire a più forte ragione che il nitrito d'amile è il reattivo del cuore, specie quando le arterie sieno in condizioni di non troppo avanzata degenerazione, appunto perciò che il nitrito d'amile esercita direttamente sul cuore una azione, che si ha da considerare d'indole eminentemente depressiva.

Parmi, dopo tutto ciò, di potere conchiudere che se l'uso del nitrito d'amile negli individui sani, difficilmente torna dannoso pella rapida transitorietà dei

suoi fenomeni, non sempre così accade in quei malati, per i quali, più o meno razionalmente, viene indicato.

Sono squilibri circolatorii rapidamente indotti e rapidamente fugaci, che si ingenerano ad ogni inalazione di nitrito d'amile in soggetti sani; questi squilibri possono però anche nei sani, da molto initi divenire intensi, qualora venga usato il farmaco senza le necessarie cautele, relative alla dose, o qualora il soggetto abbia per questo speciale idiosincrasia.

Tali turbe circolatorie nei cardiopatici e nei pneumonici riescono veramente dannose, perchè aggravano appunto quelle che si riscontrano in tali malati, ai quali ancora più viene a mettersi un ostacolo alla già difficoltata ossigenazione del loro sangue.

Quand'anche questi squilibri idraulici neppure in tali malati dovessero riuscire dannosi, perchè troppo fugaci, è da dirsi che il nitrito d'amile tornerà in essi sempre dannoso, perchè venendo usato per farci raggiungere uno scopo che non può toccare, quale è quello di sollevare le forze del cuore, ci fa forse perdere un tempo prezioso, fa sì che non vengano adoperati altri mezzi (V. osservazione 2^a), che danno quegli effetti che invano si attendono dal nitrito in questione.

Nello scrivere queste pagine ebbi l'unico obiettivo di mostrare falsa una credenza, la quale può avere dei risultati perniciosi, perchè interessa troppo d'avvicino la terapia, trattandosi di un caso dell'esercizio pratico, in cui quell'agente che non fa bene, fa male, come è appunto il caso, in cui occorrendo di eccitare le forze del cuore, si adopera un'agente che anzi lo deprime.

È pertanto con vera soddisfazione, che io vidi

come di recente un'Autore (1), che molto si occupò dell'uso del nitrito d'amile, parlando della sostituzione per questo farmaco della iniezione alla inalazione, mentre dice che tali iniezioni si consigliano per risvegliare le contrazioni indebolite del cuore, nei casi di sincope con debolezza od arresto dei moti respiratorii, fa osservare come questa applicazione appa- risca poco giustificata, quando si pensi che il danno dell'uso del nitrito d'amile risieda precisamente nella azione depressiva che esso esercita sul cuore. In tale guisa il concetto che mi sono formato circa l'oppor- tunità dell'impiego di questo agente nel trattamento dei periodi dissistolici delle cardiopatie, o durante la pneumonite, per eccitare la funzione cardiaca quando minaccia di correre incontro alla paralisi, in tale guisa questo mio concetto trova un valido appoggio nelle conclusioni del Barnes. Questa del resto avrebbe potuto già essere eruita da quelle molte reticenze ed indecisioni che circondano le opinioni di quegli Autori, che più o meno caldamente racco- mandano il nitrito d'amile nelle predette condizioni: reticenze che unite agli avvertimenti che ci danno questi autori (Dujardin, Beaumetz, Loebisch, Wood, Urbantschitsch) su tale proposito, avrebbero dovuto essere sufficienti per non indurci a ricercare in nes- suna occasione dal nitrito d'amile una azione eccita- trice del cuore.

(1) Barnes - Brit. med. Journal, 1882.

SPIEGAZIONE DEI TRACCIATI

Tracciato 1°. — Venne preso da un individuo giovane e sano, prima di essere sottoposto alla inalazione di 4-5 gocce di nitrito d'amile.

Tracc. 2°. — Preso dallo stesso individuo appena cominciò ad inalare il nitrito. Venne preso prima che comparisse il rossore alla faccia.

Tracc. 3°. — Venne preso da un individuo giovane, sottoposto ad una generosa inalazione, durante il periodo del rossore che fu intenso.

Tracc. 4°. — Venne preso da un soggetto giovane e robusto, cui si fecero inalare per 30" circa, 10 gocce di nitrito d'amile.

Codesto tracciato è il primo di quelli ottenuti nel principio del rossore. Al massimo di azione si ottenne un manifesto polso monocroto.

Tracc. 5°. = Cardiogramma preso da un robusto e sano ragazzo. In *a* comincia l'inalazione di poche gocce di nitrito d'amile; in *b* la si sospende. In seguito le linee si fecero del tutto eguali a quelle che si avevano prima che principiasse l'inalazione.

Tracc. 6°. — In *a* si comincia l'inalazione di 8 gocce di nitrito d'amile, che si sospende (*b*) dopo circa 30-40 m". È riportata una metà dell'intero cardiogramma, essendo l'una identica all'altra.

Tracc. 7°. — In *a* si principia l'inalazione di una dose (14 gocce) alquanto forte, che si continua per circa un m'; in *b* comincia ad apparire il rossore, che è tardo, e si manifesta quando già il battito cardiaco si era accelerato; in *c* si sospende l'inalazione.

Tracc. 8°. — In *a* comincia l'inalazione, in *b* la si sospende.

Tracc. 9°. — Venne preso prima della inalazione.

Tracc. 10° e 11°. — Tutti i tracciati ottenuti dopochè si cominciò e si sospese la inalazione, presentano caratteri dal tutto identici a questo.

Tracc. 12°. — Due minuti dopo cessata l'inalazione.

Per non incorrere in erronei apprezzamenti, debbo avvertire che la malata alla quale spettano questi tracciati, avendo estrema avversione per il nitrito d'amile, dal quale sentiva sempre accrescere le sue sofferenze, fino dalle prime inalazioni era colta da tremori agli arti. E questi devono spiegare l'ondulamento che riscontrasi nelle linee discendenti di questi sfigmogrammi.

Trac. 15°. — Prima della inalazione. Il polso radiale è assai piccolo.

Tracc. 16°. — Venne preso appena cessata la inalazione che fu generosa e continuata oltre un m'.

Il paziente, allorchè veniva sottoposto all'azione del nitrito d'amile, era colto da viva inquietudine e presentava tremori agli arti. Tutti i tracciati presi, durante e dopo la inalazione, si conservarono uguali a questo.

2749

