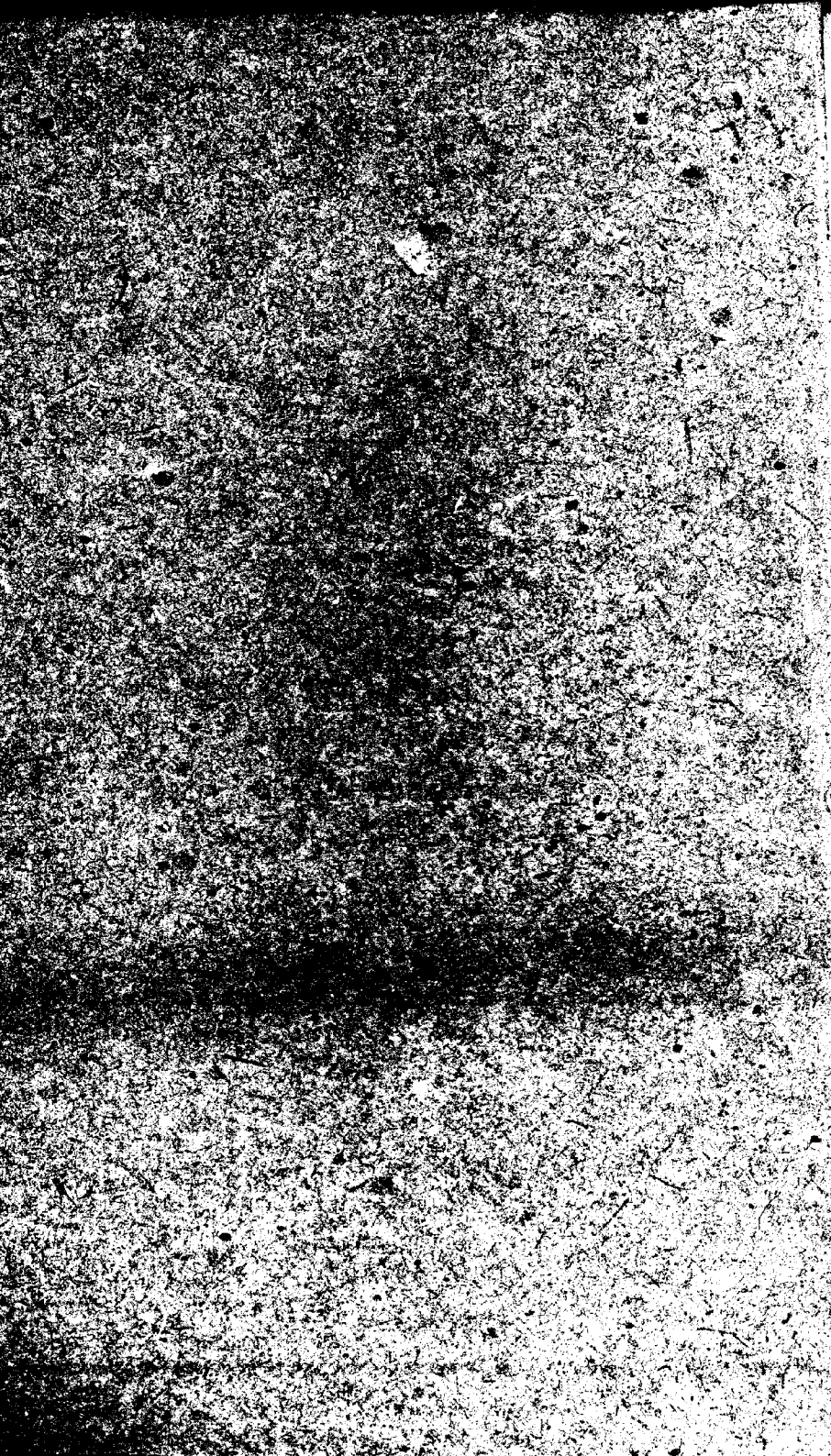


BIBLIOTECA
LANCISIANA





AZIONE DEI PRINCIPII ATTIVI

DELLA

NOCE DI KOLA

SULLA

CONTRAZIONE MUSCOLARE

ESPERIENZE

DEL

Prof. UGOLINO MOSSO



TORINO

CARLO OLAUSEN

Libraio della R. Accademia delle Scienze

1892

Estr. dagli *Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino*, Vol. XXVIII.
Adunanza del 5 Marzo 1893

Torino — Stabilimento Tipografico VINCENZO BONA.

*Azione dei principii attivi della noce di kola
sulla contrazione muscolare.*

Esperienze del prof. UGOLINO MOSSO (*).

Gli esperimenti fatti ora è poco nell'esercito francese ed in quello inglese, sulle truppe in marcia, allo scopo di determinare la dose di noce di kola capace di rendere i soldati più resistenti alla fatica, acquistarono fama al seme della *Sterculia acuminata*, pianta africana della famiglia *Sterculiaceae* di Venterat.

La composizione del seme di kola è conosciuta, ed anche l'azione fisiologica dei suoi principii attivi è nota; però malgrado le numerose pubblicazioni non si è ancora d'accordo nello stabilire la parte d'azione che spetta a ciascuno dei componenti: gli uni vogliono che il principio attivo sia unicamente la caffeina contenuta nel seme, gli altri, in numero maggiore, sostengono che il rosso di kola abbia un'azione preponderante (1).

Heckel e Schlagdenhaufen pubblicarono nel 1883 un'analisi chimica completa della noce di kola, e stabilirono con esperienze fisiologiche l'identità del principio attivo della noce di kola colla caffeina. Subito dopo il dott. Monnet lavorando sotto la direzione di Dujardin Beaumetz trovava che la kola rinforza

(*) Laboratorio di Farmacologia sperimentale della R. Università di Genova.

(1) Numerose notizie storiche, commerciali, botaniche e chimiche dell'albero della kola, colle indicazioni terapeutiche, si trovano nelle seguenti pubblicazioni: — HECKEL et SCHLAGDENHAUFEN, *Des kolas africains aux points de vue botanique, chimique et thérapeutique*, "Journal de Pharmacie et de Chimie", t. VII, anno 1883, pag. 556. — MONNET L., *De la kola — Étude physiologique et thérapeutique* — Thèse de la Faculté de Paris, 1884. — SCHUCHARIT B., *Die Kola-nuss in ihrer commerciellen, kulturgeschichtlichen und medicinischen Bedeutung*, Rostock i. M., 1891. — MARIE H., *Étude expérimentale et comparée de l'action du rouge de Kola, de la caféine et de la poudre de kola sur la contraction musculaire* — Thèse de la Faculté de Lyon, 1892.

le contrazioni cardiache ed agisce sulla contrattilità dei muscoli per mezzo della caffeina che contiene. Analogamente conchiusero poi Parisot (1) e Lapicque (2).

Lo studio dei principi attivi della noce di kola entrò in una nuova fase nel 1890: in quell'anno si tennero in seno all'Accademia medica di Parigi delle importanti discussioni sull'azione fisiologica della kola; nella seduta dell'8 aprile, Heckel comunicava che la polvere di kola esaurita completamente col cloriformio, priva cioè di caffeina e di teobromina, agiva ancora sui muscoli e che quest'azione doveva attribuirsi al *rosso di kola*, una sostanza colorante, non definita chimicamente, che egli isolò. Heckel trovava sempre un beneficio per l'attività muscolare quando adoperava la kola invece della corrispondente quantità di caffeina. Nella seduta del 29 aprile G. Séc (3) impugnava quest'affermazione di Heckel sostenendo che il solo principio attivo della kola era la caffeina; e fu sostenuto in ciò dalle osservazioni fatte dal prof. Dujardin-Beaumetz nella seduta successiva. Il 18 ottobre 1891 all'associazione francese per il progresso delle scienze, il prof. R. Dubois riferiva di aver provato il rosso di kola nella fatica muscolare con risultato favorevole all'opinione di Heckel, che il rosso di kola sia più attivo della caffeina a dosi eguali; ma le sue esperienze erano così poche, che egli non ha voluto affermare l'esattezza dei risultati.

Dubois fece delle ricerche coll'ergografo di A. Mosso, e insieme al dott. H. Marie dimostrò che l'azione della polvere di kola è dovuta in maggior parte al rosso di kola che essa contiene. A sostegno di questa teoria furono anche pubblicate delle monografie da Combemale (4), da Monavon e Perroud (5) ed altri.

(1) PARISOT, *Étude physiologique de la caféine sur les fonctions motrices* — Thèse de Paris, 1890.

(2) LAPICQUE, *Sur l'action de la caféine comparée à celle de la kola* — "Comptes-rendus de la Société de Biologie", Paris, 1890, p. 254.

(3) G. SÉE et LAPICQUE, *Action de la caféine*, "Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris", 1890, p. 313.

(4) F. COMBEEMALE, *La noix de kola*, "Bulletin général de thérapeutique", 1892, p. 145.

(5) MONAVON et PERROUD, *Nouvelles expériences comparatives entre la caféine, la poudre, le rouge et l'extrait complet de kola*, "Lyon médicale", 1892, p. 367.

Che cosa sia chimicamente il rosso di kola non fu bene stabilito da Heckel e Schlagdenhaufen, che primi diedero un'analisi completa della noce di kola, ma una recente comunicazione uscita dal laboratorio di chimica farmaceutica di Erlangen, diretto dal prof. Hilger, e dovuta al dottor Knebel (1), ne farebbe un glucoside (kolanina) della formola $C^{14}H^{13}(OH)^5$ che si scinderebbe sotto l'azione d'un fermento e degli acidi diluiti in caffeina, glucosio e rosso di kola, ed avrebbe degli stretti rapporti colle sostanze tanniche.

*
*
*

Essendomi proposto di esaminare sperimentalmente i principi attivi della noce di kola, me ne sono procurato dalla casa Merck un miriagramma. Ho ridotto in polvere finissima le noci mediante una macina e poi le ho sottoposte a diversi trattamenti chimici per ottenere puri i diversi prodotti che mi abbisognavano, e li ho sperimentati sopra di me e sopra un allievo del mio laboratorio, il signor Paoletti, nonchè sugli animali. Per studiare l'azione della kola sul sistema muscolare mi sono servito anch'io dell'ergografo. L'uso di questo strumento, i vantaggi che esso offre sopra gli altri dinamometri fin'ora in uso, e le leggi della fatica sono noti per i lavori di A. Mosso ed A. Maggiore (2).

Azione della polvere di kola. — Studiai prima come si sarebbero comportati i flessori del dito medio della mano quando stanchi da un prolungato lavoro, venisse somministrata nello stomaco una dose di polvere di kola. A questo scopo introdotta la mano nell'ergografo incominciava a sollevare il peso ogni due secondi e teneva il dito in azione per un secondo, e lo rilasciava per un altro secondo, continuando collo stesso ritmo fino a completo esaurimento del muscolo e regolandomi sopra un metronomo che batteva i secondi. Questa e tutte le successive esperienze furono condotte allo stesso modo.

(1) KNEBEL, *Die Bestandtheile der Kola-nuss*. — Inaugural-Dissertation der Friedrich-Alexander-Universität „ Erlangen, 1892.

(2) A. Mosso, „ R. Accademia dei Lincei „, *Memorie*, vol. V, 1888 — „ Archives italiennes de Biologie „, XIII, pag. 123. — A. MAGGIORA, *Ibidem*, pag. 187.

Il giorno 2 novembre 1892, alle ore 8 ant. incomincio l'esperienza colla mano destra con un peso di 4 kgr., prendo ogni ora il tracciato della fatica del dito medio fino alle ore 8 p., e dopo per stancare maggiormente i muscoli prendo la curva di mezz'ora in mezz'ora. Il lavoro compiuto dal muscolo nelle singole curve va gradatamente diminuendo e nelle quattro ultime curve, dalle ore 8 p. in poi, è di chilogrammetri 1,568 : 1,468 : 1,348 : 1,084, vale a dire un lavoro decrescente secondo i numeri 15, 14, 13, 10. Alle ore 9,30, quando il dito era già molto affaticato, prendo per bocca 5 gr. di polvere di kola; ed il lavoro del dito medio preso successivamente di mezz'ora in mezz'ora è uguale a chilogrammetri 1,660 : 1,704 : 1,472 : 0,664, cioè un lavoro crescente ed espresso secondo i numeri 16, 17, 14, 6.

Se riduciamo il periodo di riposo e manteniamo uguale il peso da sollevarsi i risultati non sono dissimili.

Il giorno 3 genn. 1893 il sig. Paoletti prende la curva della fatica colla mano sinistra e col peso di 5 kgr. alle ore 9,30 a. e successivamente di 10 in 10 minuti si ha per ogni curva un lavoro di chilogrammetri 1,740 : 1,660 : 1,540 : 1,095 : 1,275 : 1,150 : 1,230 : 1,240 : 0,750 : 0,555 : 0,490 : 0,310 : 0,095, quest'ultimo è delle ore 11,30 in cui esaurita la forza muscolare prende gr. 5 di polvere di kola ed a cominciare dai 10 minuti successivi si ha un lavoro dei muscoli espresso in chilogrammetri 0,100 : 0,990 : 2,185 : 2,430 : 2,005 : 1,520 : 0,995 : 1,025 : 0,200 : 0,240 : 0,095. Ora confrontando fra di loro i cinque ultimi gruppi di contrazioni ottenuti prima della somministrazione della kola coi cinque primi dopo la somministrazione, si vede che il lavoro è quasi quadruplicato e sta nel rapporto di 2 a 7 (Fig. 1^a).

Non riscivo, per brevità, altre esperienze fatte sopra di me e sopra il signor Paoletti che diedero risultati identici.

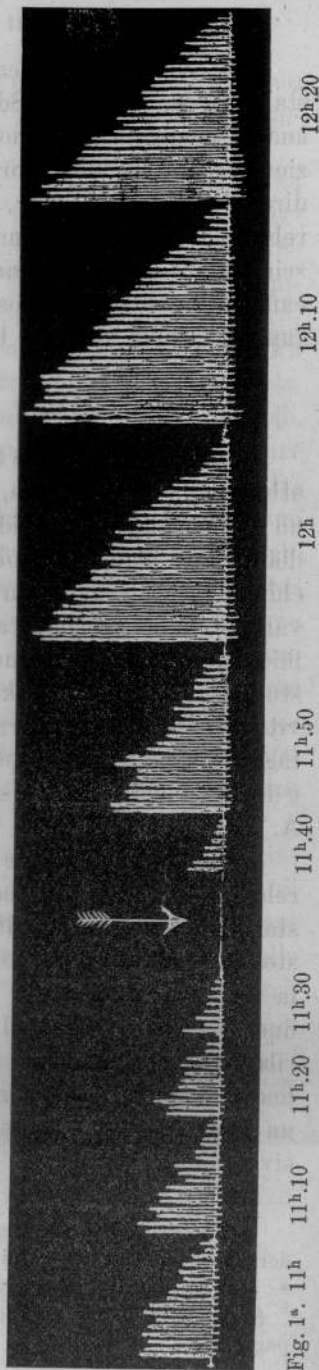


Fig. 1^a. 11h

Con questa prima serie di esperienze mi riuscì di stabilire: 1° che l'azione della kola sui muscoli dura generalmente da due a sette ore per 5 grammi presi in una volta; 2° che il massimo dell'effetto viene raggiunto nella prima ora della somministrazione; 3° che la noce di kola impedisce non solo la fatica, ma pure perseverando nel lavoro questo subisce tale aumento da raggiungere nella prima ora, il quadruplo ed il quintuplo di ciò che non fosse prima dell'amministrazione della kola; 4° questi stessi risultati si manifestano con pesi diversi e con periodi di riposo variati.

Azione della caffeina. — Prima di andare innanzi nello studio dei preparati di kola dobbiamo esaminare le modificazioni che una quantità di caffeina, eguale a quella contenuta in cinque grammi di polvere di kola, fa subire ai muscoli estenuati da un lungo lavoro. Secondo Heckel e Schlagdenhaufen 100 gr. di noce di kola contengono gr. 2,35 di caffeina, la quantità di caffeina di 5 grammi di kola è dunque gr. 0,12.

Il giorno 1° ott. 1892, alle ore 8 a. prendo colla mano sinistra e con 4 kgr. la curva della fatica ed il lavoro meccanico è uguale a chilogrammetri 2,556; ho continuato a fare un tracciato ogni ora ed alle ore 6 p. la forza sviluppata dal dito medio era uguale a 1,204, alle ore 7 1,064, alle 8 0,484, prendo in ostia gr. 0,12 di caffeina ed alle ore 9 il lavoro dei muscoli è 1,736, cioè quattro volte di più dell'ultima volta; alle ore 10 è 1,012 ed alle ore 11 è 0,408.

Questa esperienza dimostra che una quantità di caffeina eguale a quella contenuta in cinque grammi di noce di kola ha prodotto gli stessi effetti della kola; cioè ha quadruplicato il lavoro nella prima ora. Questo aumento nell'attività del muscolo è di gran lunga più grande se si accresce la dose di caffeina. Ometto di riferire le esperienze che ho fatto sopra di me per ricordarne una del sig. Paoletti, fatta con gr. 0,1125 di caffeina.

Il giorno 5 genn. 1893 il sig. Paoletti prende la prima curva colla mano sinistra col peso di 5 kgr. alle ore 1,30 p. e successivamente di 10 in 10 minuti: il valore di ciascuna curva è di chilogrammetri 1,950 : 1,610 : 1,650 : 1,725 : 1,800 : 1,490 : 1,630 : 1,585 : 1,455 : 1,090 : 0,825 : 0,595 : 0,355 : 0,190 : 0,115 : 0,080, l'ultima curva è delle ore 4 in cui prende gr. 0,1125 di caffeina per bocca, si ottengono successivamente di 10 in 10 minuti curve del valore di 0,045 : 0,185 : 1,570 : 2,225 : 2,195 : 1,450 : 0,830 : 0,650 : 0,260 : 0,065.

Osservando i dati di questa esperienza e fermando la nostra attenzione solamente ai cinque numeri che precedettero la somministrazione della caffeina ed ai cinque che vennero dopo,

vediamo che il lavoro dei muscoli sta nel rapporto di 13 a 62; vale a dire il lavoro del muscolo nell'ora successiva alla somministrazione della caffeina è più che quadruplicato.

Questa seconda serie di esperienze serve a dimostrare che la quantità di caffeina contenuta in cinque grammi di noci ha prodotto degli effetti sui muscoli pressappoco equivalenti ai cinque grammi di noce di kola.

Azione della kola senza caffeina. — Heckel sperimentò per il primo colla polvere di kola privata, con metodi opportuni, della caffeina ed ha trovato che manifestava ancora un'azione sull'elemento muscolare. Io ho preso della polvere di kola finalmente polverizzata e disseccata alla stufa a 100° e poscia l'ho trattata prima con cloroformio tenendola per parecchi giorni in un grande apparecchio a spostamento di Soxhlet, e poi agitando ripetutamente con etere solforico fino a che tre esami successivi dell'estratto etereo non avevano più lasciato traccia di caffeina. L'esame microscopico degli ultimi tre saggi non lasciò vedere nessuno dei cristalli caratteristici della caffeina e non si è neppure trovata colla reazione sensibilissima della caffeina, che consiste nel trasformarla in acido amalico con acqua di cloro, e trattarla con ammoniaca. Essendomi così assicurato di aver preparato una polvere di noce di kola senza caffeina ho fatto le seguenti esperienze:

Il giorno 3 nov. 1892 comincio alle ore 12 a prendere ogni ora la curva della fatica con 4 kgr. colla mano sinistra fino alle ore 7 e poi di mezz'ora in mezz'ora. I seguenti numeri rappresentano il valore in chilogrammetri delle singole curve 2,861 : 2,252 : 2,168 : 1,928 : 1,824 : 1,760 : 1,684 : 1,220 : 1,244 : 1,216 : 1,284 : 1,316 : 1,304, e poi prendo alle nove e mezzo 5 grammi di noce di kola priva di caffeina ed ottengo successivamente ogni mezz'ora 2,792 : 2,584 : 2,092 : 1,676 : 1,100.

Se paragoniamo il valore degli ultimi quattro tracciati della prima parte dell'esperienza coi quattro primi, dopo presa la polvere, vediamo che il lavoro meccanico dei quattro primi sta a quello degli altri quattro come 4 a 9, vale a dire si ebbe un lavoro doppio del muscolo mentre si sarebbe dovuto attendere una diminuzione progressiva.

Portando ora il peso a 5 kgr. otteniamo i seguenti risultati:

Il giorno 2 genn. 1893 il sig. Paoletti colla mano sinistra e col peso di 5 kgr. prende la curva della fatica ogni 10 minuti cominciando alle ore 10,10, ed il lavoro meccanico è rappresentato da chilogrammetri 1,835 : 1,660 : 1,505 : 1,685 : 1,335 : 1,395 : 1,270 : 1,370 : 1,035 : 0,445 :

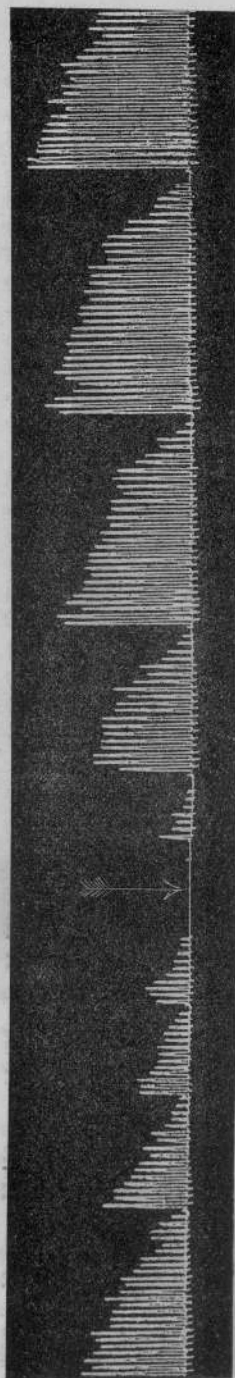


Fig. 2^a. 11^h.30 11^h.40 11^h.50 12^h 12^h.10 12^h.20 12^h.30 12^h.40 12^h.50

0,300 : 0,150, giunto così alle ore 12 prende 4,5 gr. di polvere di kola senza caffeina ed il muscolo riprende a fare successivamente il seguente lavoro ogni 10 minuti 0,070 : 0,675 : 1,555 : 2,035 : 2,115 : 1,130 : 0,595 : 0,330 : 0,195 : 0,120. Facendo il solito rapporto delle 5 curve precedenti la somministrazione della polvere di kola, colle 5 susseguenti si constata un lavoro maggiore per parte del muscolo influenzato dalla kola nel rapporto di 3 a 6.

Le esperienze riferite dimostrano che nella polvere di noce di kola senza caffeina, esistono ancora dei principi attivi che hanno una influenza sulla contrazione muscolare.

Azione del rosso di kola. — Ho preparato il rosso di kola in abbondanza, seguendo i metodi esposti da Heckel e Schlagdenhaufen e da Knebel. A questo scopo ho preso la polvere già esaurita con etere e cloroformio e ne ho fatto l'estratto alcoolico servendomi di un apparecchio di Soxhlet di grandi dimensioni che ho fatto funzionare per parecchi giorni con alcool a 94 gradi fino a che l'alcool passò scolorato e poi ho ancora agitato con alcool bollente per togliere le ultime tracce di sostanze coloranti. L'estratto alcoolico fu trattato con acqua calda e filtrato a caldo. Col raffreddamento si depositò il rosso di kola greggio, che ho purificato sciogliendolo in una soluzione di idrato di potassio e riprecipitandolo in acqua acidulata con HCl , ed ho ripetuto tre volte questa purificazione per assicurarmi di sperimentare con un prodotto possibilmente puro. Tutte le esperienze fatte sopra di me e sopra il signor

Paoletti furono concordi nel mostrare che la quantità di rosso di kola contenuta in 5 grammi di noce non influenza la contrazione muscolare. Anche quando elevai la dose amministrando una quantità di rosso di kola tre volte maggiore, vidi che questa sostanza non modifica i fenomeni della fatica. Ho preso ripetutamente insieme al signor Paoletti 5 grammi di rosso di kola e non vi fu aumento apprezzabile sui tracciati della fatica fatti coll'ergografo.

Azione della polvere di kola senza caffeina e rosso di kola. — Mi sono domandato: a che cosa si deve attribuire l'azione sui muscoli che conserva la noce di kola priva di caffeina, se il rosso di kola non è attivo: La polvere di kola esaurita con alcool per estrarre il rosso di kola conserva ancora qualche azione sui muscoli?

Il giorno 20 dic. 1892 alle ore 2,30 p. prendo la curva della fatica colla mano destra con 5 kgr. ogni quarto d'ora. Alle ore 4,15 il valore delle curve è già assai diminuito ed è rappresentato da chilogrammetri 1,395 1,560 : 1,220 : 0,950 e 0,840 alle ore 5,15 in cui prendo 5 gr. di polvere di kola senza caffeina e rosso di kola. Subito dopo le curve prese ogni quarto d'ora sono di 1,420 : 1,630 : 1,620 : 1,235 : 0,920. Il rapporto che esiste fra questi due gruppi di chilogrammetri è di 6 a 7. Il primo gruppo è in progressione decrescente, il secondo è in progressione crescente, ed il massimo aumento si verifica nella prima ora dopo la dose di kola.

Questa esperienza dimostra che la polvere di kola senza rosso di kola ha ancora un'azione sulla contrazione dei muscoli, e quest'azione è simile

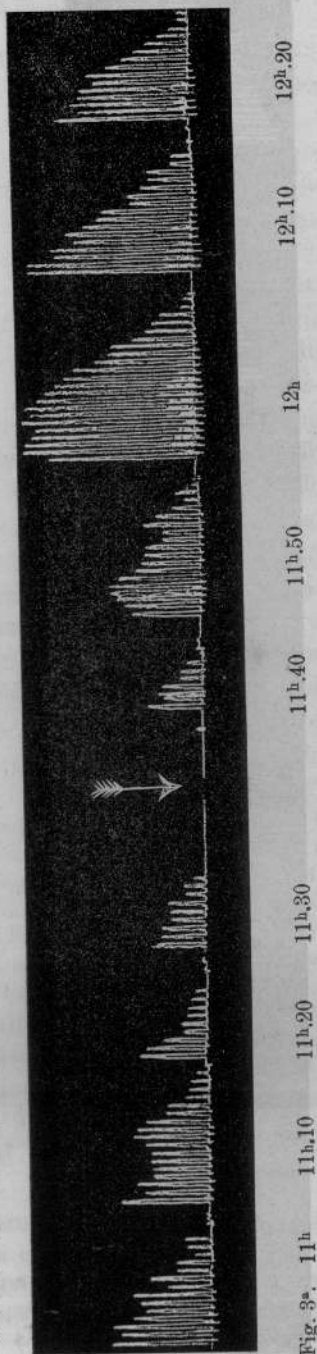


Fig. 3ª, 11ª

a quella della polvere che conteneva ancora il rosso, ma che era esente di caffeina.

Il giorno 19 nov. 1892 il sig. Paoletti prende la curva della fatica colla mano destra col peso di 4 chilogrammi incominciando alle ore 8,30 a. fino alle ore 11 in cui il muscolo non era più capace di sollevare il peso. Le curve prese di ogni quarto d'ora sono rappresentate da un lavoro di chilogrammi 2,328 : 2,196 : 1,760 : 1,440 : 0,996 : 0,984 : 0,660 : 0,560 : 0,380 : 0,152 : 0,060 : alle ore 11 prende 5 gr. di noce di Kola senza caffeina e kolanina ed ottiene successivamente ogni quarto d'ora delle curve del valore di 0,112 : 0,392 : 0,768 : 0,576 : 0,324 : 0,156 : 0,056. Facendo il paragone delle cinque ultime curve della prima parte colle cinque prime della seconda parte si trova un rapporto di 6 a 7 precisamente come nella esperienza antecedente.

Il giorno 27 dic. 1892, alle ore 9,30 antim. il signor Paoletti prende la curva della fatica colla mano sinistra con 5 kgr. di 10 in 10 minuti, alle ore 11,30 la forza del muscolo è completamente esaurita, ed il lavoro ottenuto è di chilogrammi 2,115 : 1,645 : 2,080 : 1,860 : 1,220 : 1,325 : 1,230 : 1,035 : 1,890 : 0,555 : 0,615 : 0,200 : 0,235. Alle ore 11,30 prende 5 gr. di polvere di kola ed il lavoro del muscolo è successivamente di 0,155 : 0,655 : 1,775 : 1,040 : 0,735 : 0,430 : 0,185 : 0,120. Il rapporto delle cinque prime curve con le cinque dopo la dose di kola è questa volta di 1 a 2, cioè la polvere di kola senza caffeina e rosso di kola è ancora attiva sulla fatica muscolare ed ha provocato un lavoro quasi doppio mentre si doveva aspettare una diminuzione graduale (Fig. 3^a).

Queste tre esperienze provano che la polvere di kola privata coll'alcool bollente delle sostanze coloranti estrattive nonché della caffeina con etere e cloroformio, conserva ancora un'azione sulla contrazione muscolare, sebbene questa sia molto inferiore a quella ottenuta colle altre polveri di kola sperimentate antecedentemente.

Azione dell'estratto acquoso di kola. — Stabilito colle nostre esperienze e per la prima volta che la polvere di kola senza caffeina e rosso di kola è ancora attiva, ci restava di cercare se era possibile di estrarre con solventi adatti il principio attivo. A questo scopo ho preso la polvere di kola che aveva servito all'estrazione del rosso di kola e l'ho trattata ripetutamente con acqua bollente in gran copia e coi prodotti ottenuti ho fatto le seguenti esperienze:

Il giorno 10 nov. 1892, alle ore 2 p. comincio a prendere le curve della fatica di mezz'ora in mezz'ora con 5 kgr. colla mano sinistra, ottengo una serie di curve che non riporto: alle ore 6,30 le curve sono rappresentate da chilogrammi 2,800 : 2,050 : 1,615 : 1,315 : 1,055 : 0,835, alle ore 9,30 prendo gr. 1,5 dell'estratto acquoso ed ottengo successivamente di mezz'ora in mezz'ora 0,565 : 1,765 : 1,845 : 2,095 : 0,435 : 0,420. Se paragoniamo il va-

lore dei tracciati fatti delle due ore che precedono la somministrazione dell'estratto acquoso con quello delle due ore successive, vediamo che il lavoro fatto dal muscolo sta come 24 a 31, con un vantaggio a favore di quello fatto dopo l'estratto acquoso di kola.

Questa esperienza dimostra che nel trattamento dell'acqua calda passa una sostanza dotata della proprietà di rinforzare la contrazione muscolare. Rimaneva a determinare se la polvere di kola dopo l'estrazione con acqua calda conservava le proprietà eccitanti sulla contrazione muscolare; a questo proposito ho fatto molte esperienze e tutte concordano nel dimostrare che la polvere residua è completamente inattiva.

Il giorno 30 dic. 1892, alle ore 12,30, il signor Paoletti incomincia a prendere la curva della fatica colla mano sinistra con 5 kgr. ogni 10 minuti ed il lavoro è di chilogrammetri 2,240 : 2,125 : 2,660 : 1,955 : 1,850 : 1,665 : 1,535 : 1,150 : 1,080 : 0,905 : 0,515 : 0,275 : 0,115, alle ore 2,30 prende 4,5 kola esaurita completamente con acqua calda e nelle curve successive si hanno valori inapprezzabili e poco dopo completo esaurimento. Di fatto dopo la somministrazione della polvere di kola si ha 0,090 : 0,130 : 0,090 : 0,030 : 0,020. Non occorre qui fare alcun rapporto basta dare uno sguardo alla fig. 4^a.

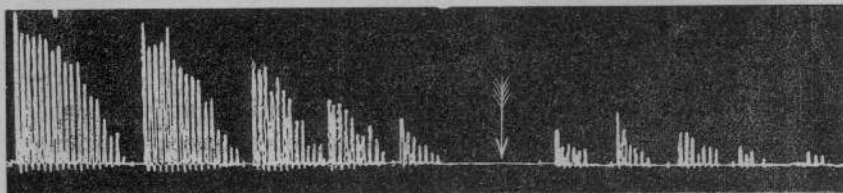
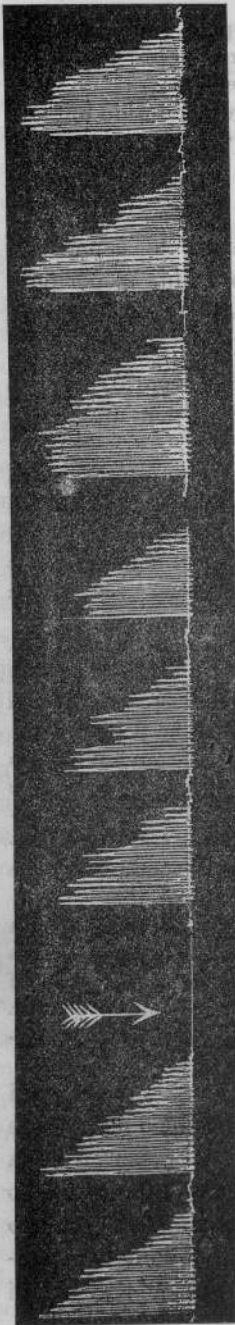


Fig. 4^a. 1h.50 2h 2h.10 2h.20 2h.30 2h.40 2h.50 3h 3h.10 3h.20

Questa serie di esperienze ci dimostra che la polvere di kola trattata ripetutamente con abbondante acqua calda cede all'acqua una sostanza che è attiva sui muscoli, e la polvere di kola residua ha perduto ogni virtù sulla fatica dei muscoli.

Azione dell'amido sulla contrazione dei muscoli. Heckel e Schlagdenhaufen hanno riassunto in una tavola la composizione centesimale della noce di kola. Su 100 parti 33 appartengono all'amido, 3 al glucosio, 3 alla gomma e 7 alle sostanze proteiche. Cercai se alcuna di queste sostanze si mostrasse attiva sulla contrazione muscolare; e studiai prima l'amido che si trova in maggior quantità nella noce di kola.

Il giorno 6 febbraio 1893, alle ore 4,5, incomincio a prendere la curva della fatica di cinque in cinque minuti colla mano sinistra con 5 kgr.,



ottengo per ogni curva chilogrammetri 3,115 : 2,595 : 2,410 : 1,765 : 1,585 : 2,075 : 1,110 : 1,370 : 1,275 : 1,150 : 1,395 : 1,305 : 1,185 : 1,035 : 0,975 : 1,125; alle ore 3,30 prendo per bocca cinque grammi di amido e favorisco la secrezione di saliva col tenere in bocca un bastoncino di vetro; subito dopo ottengo un leggiero aumento, le curve sono rappresentate dai numeri 0,940 : 0,825 : 0,830 : 1,315 : 1,470 : 1,370 : 1,435 : 1,255 : 0,990 : 0,570 : 0,485. Osservando i dati numerici di questa esperienza si vede che venti minuti dopo l'ingestione dei 5 gr. di amido il lavoro dei muscoli invece di diminuire è aumentato nel rapporto di 5 a 7 (Fig. 5^a).

L'amido introdotto nello stomaco e passato per mezzo dei suoi prodotti solubili ed assorbibili nell'organismo favorisce l'attività dei muscoli esauriti dalla fatica. Un effetto più duraturo e di gran lunga superiore si ha quando in luogo di 5 gr. di amido se ne prendono 10.

Il giorno 7 febb. 1893, alle ore 2,45 p., incomincio a prendere la curva della fatica colla mano sinistra col peso di 5 kgr. di cinque in cinque minuti. Riporto solo quelle dalle ore 3,40 in poi; il valore del lavoro compiuto è di chilogrammetri 1,010 : 0,995 : 0,880 : 0,715 : 0,695, a questo punto prendo 200 cc. di acqua, quantità uguale a quella che solitamente si introduce nello stomaco come veicolo delle diverse polveri. Subito dopo le curve sono rappresentate da chilogrammetri 0,615 : 0,950 : 0,835 : 0,774 : 0,640 e si vede appena un leggiero aumento che ha durato solo dieci minuti, aumento del resto affatto trascurabile; a questo punto prendo in ostia 10 gr. di amido e le singole curve successive di 5 in 5 minuti hanno il valore di 0,865 : 0,905 : 0,875 : 0,910 : 0,960 : 0,975 : 1,140 : 0,990 : 1,015 : 1,230 : 1,025 : 0,910 : 0,935 : 0,830 : 0,575 : 0,450 : 0,400. Da questi numeri risulta: 1° che il lavoro dei muscoli andò successivamente aumen-

Fig. 5^a. 3h.25

tando e che dopo 35 minuti aveva raggiunto il doppio della curva più bassa di tutta l'esperienza; 2° che questo maggiore lavoro durò quasi un'ora dopo di che le curve cominciarono a decrescere.

Queste esperienze dimostrano adunque che l'amido entrato in circolo nelle sue forme solubili, rinforza l'azione dei muscoli stanchi per la fatica, mentre non si ha alcun effetto da 200 c.c. di acqua.

Esperienze di controllo. — Prima di riferire le esperienze fatte sugli animali, desidero di citare ancora due esperienze fatte coll'ergografo, che riassumono e controllano le altre fin qui riferite: sono due esperienze comparative che ho fatto sopra di me prendendo successivamente diversi preparati di kola e dell'amido, senza lasciare riposare i muscoli per un tempo maggiore di 10 minuti fra una curva e l'altra.

— Il giorno 17 gennaio 1893 incomincio, alle ore 12,40, colla mano sinistra con 5 kgr. a prendere la curva ogni 10 minuti; le tre prime curve sono di chilogrammetri 1,755 : 2,145 : 1,675 alle ore 3, e 3,10 il lavoro dei muscoli è ridotto a 0,725 : 0,470, alle 3,10 prendo gr. 4 di amido e subito dopo le curve sono rappresentate da 0,495 : 0,500 : 1,460 : 1,630 : 1,455 : 1,015 : 0,995 : 0,895 : 0,825 : 0,770 : 0,615 : 0,630.

L'esame di questi dati numerici ci dimostra che la forza del muscolo è aumentata di molto in seguito all'uso dell'amido, essa è triplicata nella curva dei 30 minuti dopo, ed è quadruplicata in quella successiva. Un'ora e mezzo dopo i muscoli erano ancora rinforzati per l'azione dell'amido.

Alle ore 5,10 ritornato il muscolo alla stanchezza delle ore 3,10 prendo una quantità eguale di rosso di kola (4 gr.) ed il lavoro dei muscoli è successivamente di 0,665 : 0,550 : 0,785 : 0,815 : 0,495 : 0,370. Da questi numeri risulta che 30 minuti dopo si ebbe un leggiero aumento, affatto trascurabile per la grande quantità di kolanina introdotta nello stomaco, e che dopo la curva cadde al disotto di quella delle ore 3,10.

A questo punto il dito medio affaticato come era mi doleva, tuttavia ho voluto prendere ancora 5 gr. di polvere di kola senza caffeina e senza rosso di kola e le curve prese senza interruzione hanno dato i seguenti valori: 0,515 : 1,340 : 0,760 : 0,665 : 0,605 : 0,445. Quaranta minuti dopo la dose di kola si ebbe una curva quadrupla dell'ultima, e poi decrebbe successivamente fino alle ore 7,10 in cui si prese l'ultima curva.

I risultati di questa esperienza sono così eloquenti che ogni parola toglierebbe forza e chiarezza ai numeri. Ma un'obiezione che mi si potrebbe fare sarebbe questa: che il rosso di kola venne somministrato quando già i muscoli flessori del dito medio erano troppo esauriti dal lungo lavoro. Per rispondere a questo appunto ho fatto altre esperienze che sono l'inverso dell'antecedente, cioè ho preso prima il rosso di kola, poi la polvere di

kola e finalmente l'amido; in questo modo il muscolo si trovava nelle peggiori condizioni per subire l'azione dell'amido e nelle migliori per quella del rosso di kola. E sempre vidi che il principio attivo contenuto nella noce di kola oltre la caffeina non è il rosso di kola, ma sono le sostanze amilacee e gli idrati di carbonio (1).

Esperienze sugli animali. — Ho sperimentato il rosso di kola, la caffeina, il glucosio sui cani per vedere quale parte vi prendeva il sistema muscolare nell'azione che queste sostanze manifestano sulla fatica. A questo scopo tagliavo ai cani il nervo sciatico alla uscita del bacino, ed al moncone periferico del nervo applicavo i due reofori della corrente indotta della slitta di Du Bois Reymond. Isolato così il muscolo dal sistema nervoso centrale, staccavo dalle sue inserzioni il tendine d'Achille e lo mettevo in comunicazione coll'ergografo. Per la irritazione del nervo in modo costante, mi sono servito di un pendolo il quale interrompe la corrente inducente una volta ogni due minuti secondi e la tiene chiusa per $\frac{2}{3}$ di secondo ed interrotta $\frac{4}{3}$ di secondo; il nervo resta così eccitato sempre nella stessa misura per $\frac{2}{3}$ di secondo ed in riposo $\frac{4}{3}$ di secondo. In questo modo il muscolo gastrocnemio rimaneva in comunicazione coll'organismo solo per mezzo degli apparecchi della circolazione sanguigna. Se delle modificazioni avvenivano per la introduzione nel circolo delle sostanze sopradette dopo che il muscolo era esaurito dalla fatica, era segno che veniva influenzato il sistema muscolare.

Le esperienze che ho fatto con questo metodo mi portarono alle seguenti conclusioni: 1° che la caffeina ed il glucosio (amido) hanno un'azione marcata sulla contrazione; 2° che quest'azione si esercita sui muscoli senza il concorso del sistema nervoso centrale; 3° che il rosso di kola non è una sostanza attiva sui muscoli. Il glucosio e l'amido, questi due componenti della noce di kola, unitamente alla caffeina si sommano nei loro effetti per rendere i muscoli più resistenti alla fatica.

(1) Knebel ha isolato dalla noce di kola un fermento capace di trasformare la kolanina in caffeina, glucosio e rosso di kola, ed Heckel ha confermato quest'asserzione con prove recenti. Io ho preparato col metodo di Knebel detto fermento da 50 gr. di polvere di kola e l'ho mescolato intimamente con 4 gr. di rosso di kola che ho preso in una volta sola, ma non mi fu dato di osservare alcuna modificazione nella fatica dei muscoli.

*
* *

Riepilogando, devo ora cercare per quali ragioni gli autori, che mi precedettero in questo studio, sono stati tratti in errore nell'attribuire al rosso di kola una virtù superiore a quella della caffeina. Heckel nel suo primo lavoro era nel vero quando asseriva, che la soluzione di noce di kola produce le stesse alterazioni muscolari che sono state segnalate da O. Schmiedeberg in seguito alla somministrazione della caffeina pura; ma si allontanò dal vero quando nel 1890 affermava all'Accademia di Medicina di Parigi che la kola agisce manifestamente per la caffeina che contiene, ma soprattutto per il rosso di kola la cui azione è preponderante come mezzo atto a sospendere la fatica. Per quest'affermazione egli si basava sopra osservazioni empiriche di marcie forzate; in esse si paragonava gli effetti della caffeina, colla polvere di kola contenente una eguale quantità di caffeina, ed il risultato era sempre favorevole alla noce di kola. Il soprappiù dell'azione della kola Heckel lo attribuiva al rosso di kola, perchè, secondo lui, nessun altro costituente della noce di kola poteva avere un'azione qualunque sui muscoli. Heckel avrebbe dovuto provare la sua asserzione.

Il professore R. Dubois fece sopra istanza di Heckel e Schlagdenhaufen delle esperienze col rosso di kola da loro inviatogli, ma così poco numerose che egli non si permise di affermare assolutamente l'esattezza dei risultati, e fu prudente in ciò. Non lo fu il suo allievo H. Marie che fece la tesi di laurea sotto la sua direzione.

Marie pubblicò nella sua tesi una delle due esperienze che furono il fondamento di tutta la nuova teoria, e quest'unica esperienza è fatta con soli gr. 0,06 di rosso di kola! Non si poteva essere più imprudenti. Vero è che Marie ha chiamato col nome di *rosso di kola impuro* la polvere di kola priva di caffeina e con questo rosso di kola impuro ha fatto tutte le sue esperienze. Questa denominazione arbitraria non possiamo accettarla; sarebbe stato più giusta quest'altra: *idrati di carbonio impuri*. Anche il modo di sperimentare di Marie non poteva dar buoni risultati; egli prendeva in ostia gr. 0,117 di caffeina, o gr. 5 di polvere di kola senza caffeina (rosso di kola impuro), o gr. 0,06 di rosso di kola puro, e poi dopo un'ora e mezzo prendeva la

prima curva della fatica e mezz'ora dopo un'altra; in questo modo egli lasciava trascorrere tutto il tempo più opportuno per sperimentare l'azione di dette sostanze, come risulta chiaramente dal decorso delle mie esperienze; e poi egli paragonava i tracciati delle esperienze, ma le differenze che si possono osservare da chi esamina quei tracciati sono così piccole che fa meraviglia come egli abbia potuto concludere " che l'azione della polvere di kola è dovuta in maggior parte al rosso di kola che contiene „, coi dati di una sola esperienza e con due soli tracciati ottenuti quando l'azione era già scomparsa e non paragonabili coi tracciati degli altri giorni.

Marie non fa alcuna considerazione sulla presenza dell'amido nella noce di kola. Egli ricorda gli albuminoidi la cui azione sulla nutrizione ritiene completamente trascurabile. Ma l'azione dell'amido fu ricordata da Dujardin-Beaumez e da Monnet suo allievo il quale ammette che l'amido sia suscettibile di proprietà fisiologiche, ma non fece esperienze in proposito, anzi soggiunse: " se si riflette che il glucosio introdotto nell'organismo non manifesta mai un'azione violenta in grazia della facilità con cui si elimina dai reni, non farà meraviglia che la noce di kola eserciti la sua azione per la caffeina che contiene „.

Contro le affermazioni di Monnet possediamo oggidì gli importanti lavori del prof. P. Albertoni (1); sono tre Memorie pubblicate dal 1889 in poi; nella prima delle quali conchiude, che il glucosio, il maltosio, il saccarosio possiedono una spiccata influenza sulla circolazione; cioè aumentano la pressione sanguigna e la frequenza del polso, dilatano i vasi sanguigni, rinforzano l'azione del cuore.

Le esperienze di questo mio lavoro che si riferiscono all'amido ed al glucosio possono considerarsi come continuazione di quelle dell'Albertoni per la parte che si riferisce all'azione degli zuccheri sul sistema muscolare e mi riservo di pubblicare in una prossima nota, in modo più particolareggiato, le esperienze che ho fatto in proposito.

(1) P. ALBERTONI. *Sul contegno e sull'azione degli zuccheri nell'organismo* (R. Accademia delle Scienze di Bologna, 1889, 1891, 1892).



