

BIBLIOTECA
FRANCISIANA

BIBLIOTECA MEDICA
MISCELL
A 11
22
ROMA

LA PARALDEIDE

COME ANTAGONISTA DELLA STRICNINA

ESPERIENZE

DEL PROFESSORE

VINCENZO CERVELLO

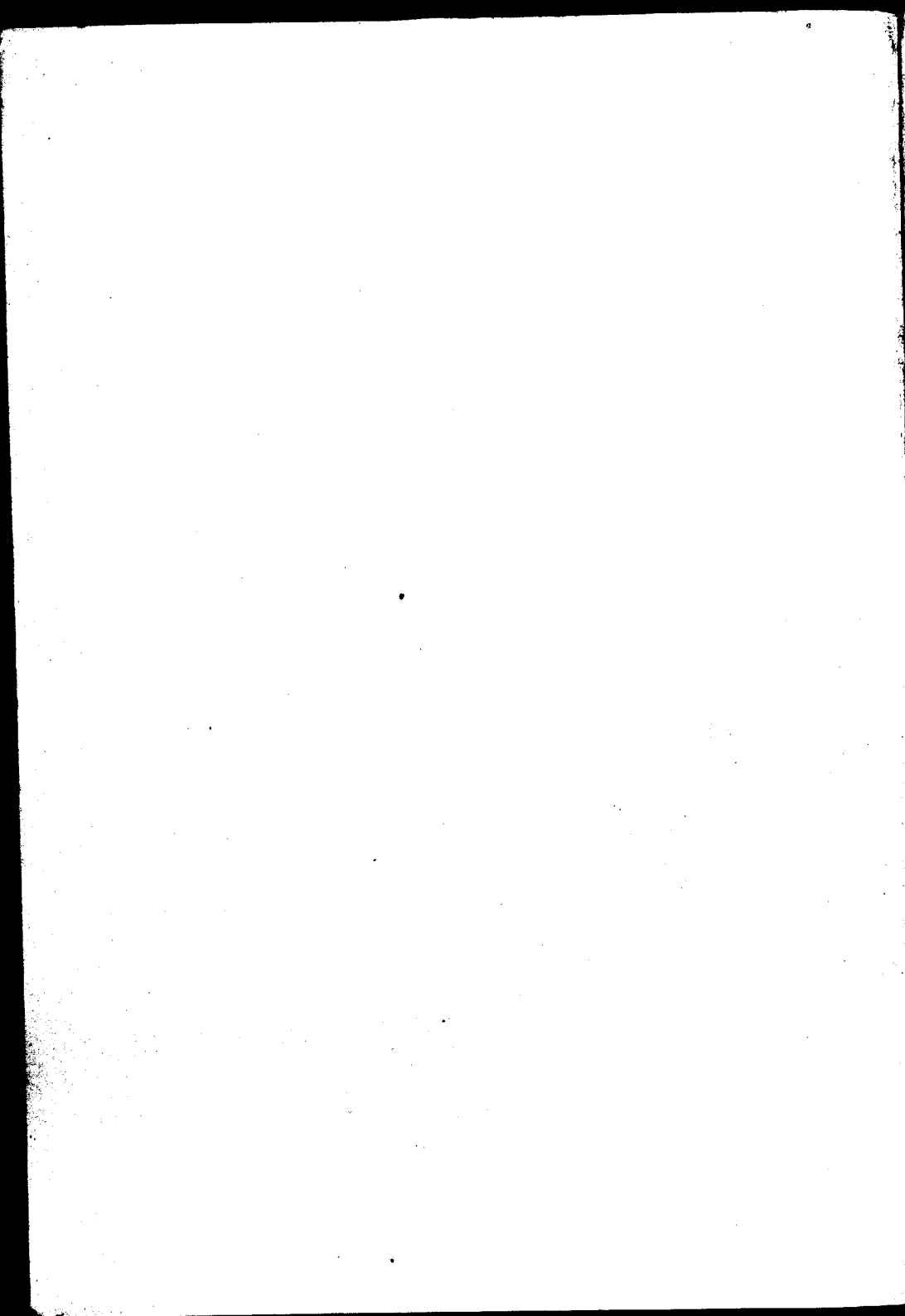


TORINO

VINCENZO BONA

Tip. di S. M. e dei RR. Principi

1883



LA PARALDEIDE

COME ANTAGONISTA DELLA STRICNINA

ESPERIENZE

DEL PROFESSORE

VINCENZO CERVELLO

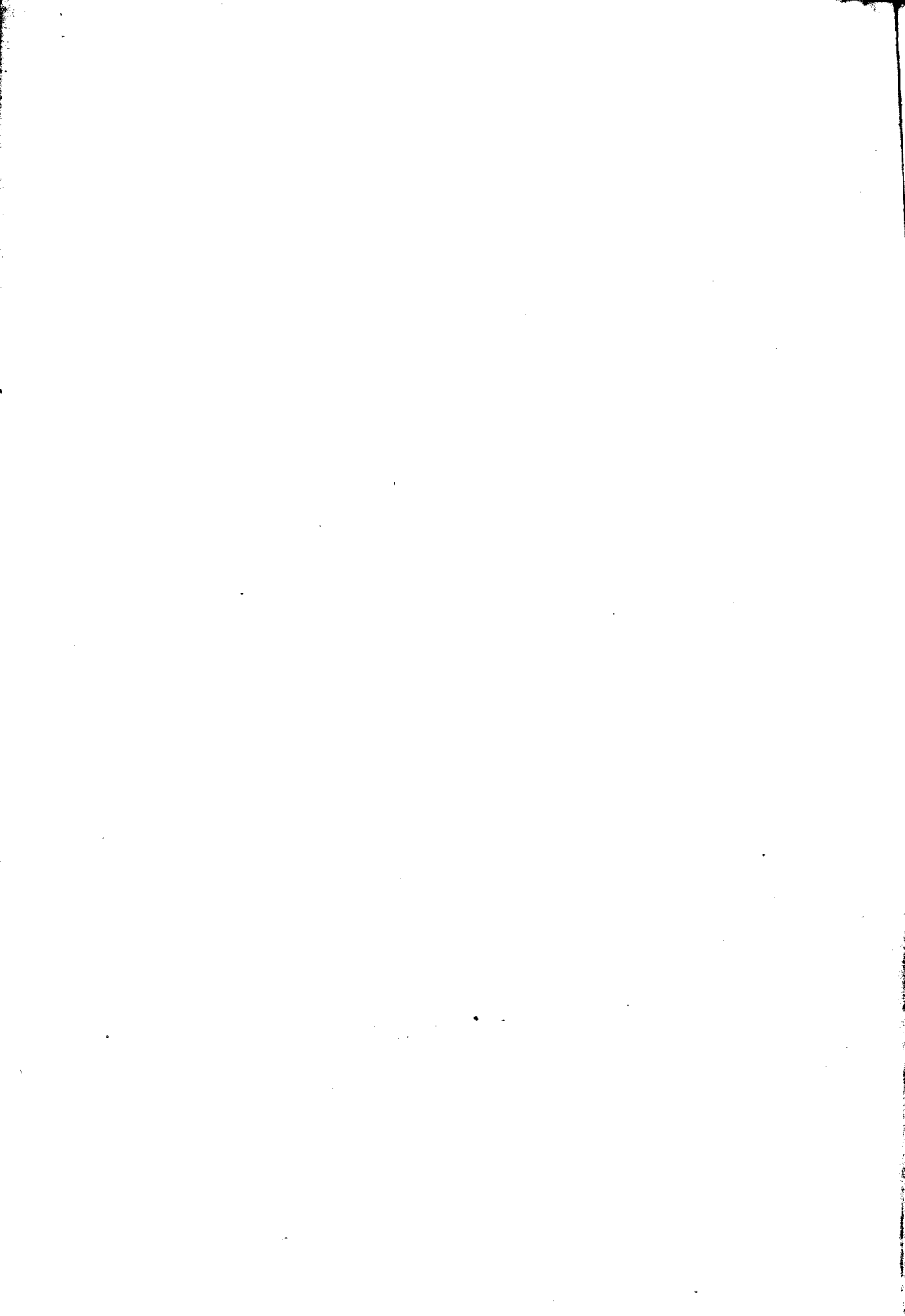


TORINO

VINCENZO BONA

Tip. di S. M. e dei RR. Principi

—
1883



Materia Medica della R. Università di Palermo.

LA PARALDEIDE COME ANTAGONISTA DELLA STRICNINA

ESPERIENZE

del Prof. **Vincenzo CERVELLO**

Nel vol. VI, fasc. 2° di questo Archivio, pubblicai una memoria sull'azione fisiologica della paraldeide, e conchiusi facendo voti che questa nuova sostanza fosse introdotta in terapia come surrogato al cloralio, a cui è da preferire, non foss'altro per l'innocuità sull'apparecchio di circolazione sanguigna. In questi pochi mesi, che sono scorsi dalla mia pubblicazione, la paraldeide è già stata usata con successo dapprima dal prof. Morselli (1), e poi dal prof. Albertoni (2); credo quindi utile di continuarne lo studio, e mi occupo nel presente lavoro di una proprietà assai importante della paraldeide, cioè quella di vincere l'avvelenamento per stricnina (3).

(1) « Ricerche sperimentali intorno all'azione ipnotica e sedativa della paraldeide nelle malattie mentali, » Gazz. degli Ospit., 14-17-21 gennaio 1883.

(2) « Sul potere ipnotico della paraldeide, » Rivista di Chimica Med. e Farm., vol. 1, fasc. 2.

(3) La scuola di materia medica in Palermo non ha un locale atto a ricerche scientifiche, ed io ho fatto questo lavoro in una stanza dell'Istituto di chimica cedutami dal Prof. Paternò, a cui sono lieto di manifestare la mia gratitudine.

Ho sperimentato in vari modi, cioè: a) paraldeizzando prima gli animali con dosi non letali di paraldeide, e iniettando poscia la stricnina; b) iniettando prima dosi tossiche o letali di stricnina, e somministrando poscia la paraldeide; c) dando contemporaneamente l'una e l'altra sostanza. Sullo stesso animale in esperienza ho fatto varie prove, dandogli da principio paraldeide e stricnina; dopo alcuni giorni sola paraldeide nella stessa dose che fu data la prima volta, e finalmente dopo alcuni altri sola stricnina nella stessa dose che fu data la prima volta. In questo modo poteva avere un criterio sull'andamento della narcosi nel caso in cui la paraldeide agiva sola o contemporaneamente alla stricnina, e mi assicuravo inoltre se la dose di stricnina iniettata fosse veramente mortale. Quest'ultima prova non fu fatta naturalmente in quei casi in cui la quantità della stricnina cedeva di molto la minima mortale.

ESPERIENZA I.

Coniglio del peso di grammi 1680.

Precedente narcosi per paraldeide.

- Ore 10,38, si iniettano nello stomaco per mezzo di una sonda esofagea gr. 3 di paraldeide, sciolti in gr. 60 di acqua.
- » 11,10, respir. 20 in 15"; narcosi completa, persistono i riflessi nelle zampe e nel padiglione dell'orecchio.
 - » 11,20, respir. 19 in 15"; ~~nessun fenomeno stricnico.~~
 - » 11,30, respir. 15 in 15"; non solo non si hanno fenomeni stricnici spontaneamente (1), ma anche non si ha reazione alcuna se si batte fortemente sul tavolo di esperienza e anche se si scuote bruscamente l'animale. Esso giace in narcosi come per sola paraldeide.
 - » 2,00, respir. 15 in 15"; stesso stato.

(1) Dico spontaneamente per comodità di linguaggio, intendo così mostrare che non si sono fatti all'animale stimoli sperimentali, e non che gli accessi possano venire spontanei, cioè che abbiano origine centrale per una diretta eccitazione portata dalla stricnina sul midollo spinale.

*Il si inietta sotto la cute del dorso
 un'ing. 1,5 di estratto di stricnina,
 ore 11,25, respir. 15 in 15"; nessun fenomeno
 stricnico.*

- Ore 2,15, respir. 16 in 15''; la narcosi è meno profonda, ma non si hanno sintomi di stricnismo nè spontanei, nè provocati.
- » 4,00, respir. 18 in 15''; narcosi leggiera, reagisce agli stimoli debolmente, senza mostrare segni di eccitazione.
- » 6,00, si sveglia, ha un'andatura un po' barcollante, ma a poco a poco ritorna completamente allo stato normale e così si mantiene in seguito.

ESPERIENZA II.

*Stesso coniglio dopo 5 giorni dalla 1^a esperienza
a cui si dà solo paraldeide.*

- Ore 11,00, si iniettano nello stomaco gr. 3 di paraldeide sciolti in gr. 60 di acqua.
- » 11,20, respir. 18 in 15''; sta sdraiato.
- » 11,30, respir. 16 in 15''; narcosi completa.
- » 12,40, respir. 21 in 15''; stesso stato.
- » 3,50, respir. 25 in 15''.
- » 7,00, si sveglia.

ESPERIENZA III.

*Stesso coniglio dopo un giorno dalla 2^a esperienza
a cui si inietta solo nitrato di stricnina.*

- Ore 11,30, si inietta sotto la cute del dorso mm. 1,5 di nitrato di stricnina.
- » 11,35, respir. molto accelerata, riflessi molto esagerati, appena toccato si scuote fortemente in modo brusco, tenta di fare alcuni passi, ma gli arti non coordinano bene i movimenti, e sono tremanti, pupilla dilatata.
- » 11,40, accesso tetanico forte con opistotono, morte.

ESPERIENZA IV.

Coniglio del peso di grammi 1710; si dà la paraldeide quando i sintomi dell'avvelenamento stricnico sono manifesti.

- Ore 12,12, iniezione di mmg. 2,5 di nitrato di stricnina, si lascia il coniglio tranquillo evitando ogni sorta di stimolo.

- Ore 12,22, respir. frequente, pupilla dilatata, eccitabilità molto esagerata, tenta di camminare, e i movimenti provocano un forte accesso tetanico con opistotono, si iniettano subito sotto la cute gr. 2 di paraldeide.
- » 12,25, l'accesso durò quasi un minuto e mezzo, e pareva che dovesse uccidere l'animale, fu seguito da un altro di minore intensità e durata, e questo da un terzo ancora più leggiero.
 - » 12,27, le convulsioni sono terminate, il respiro è ancora assai frequente, gli arti posteriori stanno sulla quasi completa estensione, e non si lasciano piegare, tanto che l'animale vorrebbe rimettersi nella posizione normale, ma non può e si regge solo sugli arti anteriori e sul ventre. Toccandol'animale, si suscita una forte reazione, ma non più un accesso convulsivo.
 - » 12,35, sta sdraiato, eccitabilità meno esagerata di prima, non si hanno accessi tetanici, nè spontanei, nè provocati.
 - » 12,45, respir. rallentata, riflessi assai meno vivaci, gli arti posteriori non più distesi.
 - » 1,15, narcosi leggiera, riflessi meno vivaci del normale.
 - » 2,00, narcosi profonda, riflessi deboli.
 - » 4,00, stesso stato.
 - » 7,30, l'animale dorme ancora, si sospende l'osservazione, il giorno seguente fu trovato normale.

ESPERIENZA V.

Coniglio del peso di grammi 1620; si dà contemporaneamente stricnina e paraldeide.

- Ore 1,22, si iniettano contemporaneamente gr. 3 di paraldeide nello stomaco in gr. 60 d'acqua e mmg. 2 di nitrato di stricnina sotto la cute.
- » 1,28, riflessi normali, andatura un po' vacillante.
 - » 1,38, si regge poco bene sugli arti, ma riesce ancora a camminare.
 - » 1,55, sta sdraiato, ma è sveglio, e tiene alta la testa; stimolato, cerca di camminare, ma non vi riesce, i riflessi non hanno subito modificazioni notevoli; nessun segno di stricnismo.
 - » 2,30, non dorme ancora, ma sta tranquillo e reagisce in modo normale agli stimoli.

- Ore 3,30, si addormenta, ma basta un leggero rumore per svegliarlo.
- » 5,00, narcosi sempre leggiera.
 - » 6,30, completamente sveglio.

ESPERIENZA VI.

*Stesso coniglio dopo 4 giorni della precedente esperienza;
gli si dà solo paraldeide.*

- Ore 10,55, si iniettano nello stomaco gr. 3 di paraldeide in gr. 60 d'acqua.
- » 11,00, tenta di camminare, ma non vi riesce e si sdraia.
 - » 11,05, dorme, riflessi meno vivaci.
 - » 11,30, narcosi profonda, riflessi deboli.
 - » 12,30, stesso stato.
 - » 2,00, narcosi meno profonda.
 - » 6,00, si sveglia e cammina.

La paraldeide combatte dunque i sintomi dello stricnismo, impedendo che si manifestino, o facendoli tacere, se si sono già manifestati. Tale antagonismo si esercita tanto se la paraldeide è data prima che dopo della stricnina, e sia anche quando le due sostanze sono date contemporaneamente.

Perchè si spieghi l'azione antagonista, non occorre di spingere la dose della paraldeide al di là della meta fisiologica, che anzi, per neutralizzare l'azione di dosi relativamente forti di stricnina, bastano piccole quantità di paraldeide, tali da non arrivare a produrre una completa narcosi.

Esaminando l'andamento della narcosi per paraldeide, si scorge che la stricnina vi esercita poca o nessuna influenza; infatti, la durata è pressochè eguale, sia che l'animale abbia ricevuto solo paraldeide, sia paraldeide e stricnina; così pure il respiro diminuisce al solito in frequenza, e in genere si può dire che predominano sempre i fenomeni proprii alla paraldeide, come se questa agisse sola. Si nota solo una differenza quando si dà la paraldeide a un animale già stricnizzato e anche quando si dà contemporaneamente alla stricnina,

allora il tempo che si richiede perchè sopravvenga la narcosi è molto più lungo che negli animali normali. Ciò si può vedere con evidenza nelle esperienze V e VII; lo stesso coniglio riceve una volta gr. 3 di paraldeide insieme alla stricnina e dopo un'ora non era ancora entrato in narcosi, e una seconda volta soli gr. 3 di paraldeide e dopo 10 minuti era già addormentato.

La stricnina dunque ritarda l'insorgere dei fenomeni paraldeici, ma una volta che questi vengono in campo non subiscono modificazioni ulteriori.

Queste conclusioni non sono tirate in base alle sole esperienze citate, ma sopra parecchie altre che ometto, avendo tutte lo stesso andamento.

Quando l'animale è precedentemente paraldeizzato, può sopportare dosi assai maggiori delle letali, e non solo si evita la morte, ma anche i fenomeni stricnici non si manifestano, che solo quando la dose di stricnina è esagerata, e sono leggeri. Ciò si può vedere nella seguente esperienza:

ESPERIENZA VII.

Coniglio del peso di grammi 1565.

- Ore 1,35, si iniettano nello stomaco gr. 2,5 di paraldeide in gr. 60 d'acqua.
- » 2,00, narcosi leggiera, si iniettano sotto la cute mmg. 2 di nitrato di stricnina.
 - » 2,45, narcosi leggiera tanto che appena toccato l'animale alza la testa, però nessun fenomeno stricnico nè spontaneo, nè provocato. Si inietta ancora mmg. 1 del sale stricnico.
 - » 3,15, eccitabilità un poco esagerata, si inietta mezzo mmg. del sale, si suscita poco dopo una convulsione tetanica, ma leggiera e di breve durata.
 - » 3,30, non si sono ripetuti altri accessi, i riflessi meno vivaci.
 - » 4,00, eccitabilità diminuita come per sola paraldeide.
 - » 6,00, la narcosi continua, si sospende l'osservazione; l'animale fu trovato il giorno seguente in istato normale.

Si noti che in questo caso la stricnina allungò la durata della narcosi, la quale avrebbe dovuto finire in poco tempo per gr. 2,5 di paraldeide; in seguito tornerò su questo fatto.

In quest'ultima esperienza furono dati mmg. 4 di nitrato di stricnina, che per un coniglio di gr. 1665 rappresentano una dose quadrupla della minima mortale e l'avvelenamento fu vinto da una dose assai piccola di paraldeide. A un altro coniglio narcotizzato con gr. 3 di paraldeide, iniettai sino a mmg. 6 di nitrato di stricnina, cioè una dose 6 volte più grande della minima mortale, e l'animale sopravvisse. Aumentando ancora la paraldeide, sono tollerate dosi anche maggiori.

Nelle rane si osservano gli stessi fatti di antagonismo, però si notano delle differenze, che si riferiscono alla durata dell'azione antagonista che è minore. Riporto una delle esperienze fatte.

ESPERIENZA VIII.

- Ore 12,08, si inietta nei seni linfatici di una rana (*discoglossus pictus*) $\frac{1}{10}$ di mmg. di nitrato di stricnina.
- » 12,18, eccitabilità molto esagerata, appena toccata, spicca dei salti vivaci, scuotendo le membra convulsivamente.
 - » 12,23, accesso forte tetanico, pupilla dilatata, gli accessi si succedono a brevi intervalli, e sono provocati dai più leggeri stimoli.
 - » 12,30, iniezione nei seni linfatici di gr. 0,05 di paraldeide, si desta un forte accesso per l'azione meccanica.
 - » 12,34, non si hanno più accessi spontanei, stimolanti la rana, si destano dei movimenti convulsivi, ma non si riesce più a provocare un vero accesso tetanico, pupilla meno dilatata.
 - » 12,40, eccitabilità ancora meno esagerata.
 - » 12,45, i riflessi sono quasi come allo stato normale, pupilla ristretta.
 - » 1,15, stesso stato.
 - » 1,30, la sensibilità torna ad essere esagerata.

- Ore 1,55, forte accesso tetanico, pupilla dilatata.
 » 2,00, iniezione di gr. 0,05 di paraldeide.
 » 2,20, fenomeni stricnici cessati, leggiera narcosi, pupilla ristretta.

La rana fu lasciata in un locale fresco e umido, e la mattina del giorno seguente fu trovata in forte tetano; si tornò ad iniettare la paraldeide a più riprese, e i fenomeni stricnici cessavano durante l'azione narcotica, e tornavano a manifestarsi quando questo terminava. Dirò in breve che per 5 giorni si ebbero le stesse alternative, finchè poi man mano seguì una guarigione completa e duratura.

Si notò che in questa rana e in tutte quelle su cui si fece una tale esperienza, la cute del dorso si ulcerò in parte, e ciò perchè la paraldeide si iniettava concentrata e più volte in un giorno.

Nelle rane si osservano molto meglio che nei conigli le modificazioni subite dalla pupilla; essa si restringe costantemente e notevolmente sotto l'azione della ^{stricnina} stricnina, tanto che basta guardare lo stato della pupilla per potere senz'altro dire, se l'animale è sotto i fenomeni stricnici e paraldeici.

Nelle rane, come si scorge dalla descritta esperienza, non accade ciò che si osservò nei conigli, cioè i sintomi dell'avvelenamento stricnico sono frenati solamente in modo transitorio, e questo fatto trova facilmente la sua spiegazione. Si sa come nelle rane l'azione della paraldeide è di breve durata, mentre quella della stricnina dura molto; se la dose di stricnina non è assai forte, le rane dopo una serie di accessi tetanici cadono in uno stato di risoluzione muscolare, succede una morte apparente, i movimenti dell'apparecchio ioideo si arrestano, non si ha più reazione nemmeno ai più forti stimoli; questo stato dura 24 anche 36 ore; indi la respirazione polmonare a poco a poco si ristabilisce, e tornano gli accessi tetanici interrotti da intervalli di varia durata. Questo periodo può durare 10 a 15 giorni, financo un mese. Siccome la paraldeide non ha un soggiorno nell'organismo così lungo,

La paraldeide si dilata per l'azione della stricnina.

una volta eliminata, lascia alla stricnina un campo libero di azione, essa però dà alle rane avvelenate dei periodi di calma, impedendo il continuo ripetersi degli accessi, specialmente in principio dell'intossicazione e l'enorme lavoro muscolare che ne deriva; è per questo che nelle rane stricnizzate e curate colla paraldeide non si osserva il periodo di risoluzione.

Negli animali a sangue caldo la stricnina soggiorna assai meno nell'organismo di modo che la paraldeide, data una sola volta, vale a distruggere durevolmente i venefici effetti.

In qual modo spiegare questo antagonismo? Evidentemente non si tratta di un antidotismo chimico, cioè che i due veleni nel sangue si combinano per formare un composto innocuo. Per provare ciò basterebbe richiamare ciò che avviene nelle rane, nelle quali appena finisce la narcosi per paraldeide, tornano in campo i fenomeni stricnici, questi non dovrebbero più manifestarsi se si formasse un corpo innocuo.

Si deve dunque ricorrere a un'altra spiegazione, e questa si trova nella natura diametralmente opposta dell'azione dei due veleni; l'uno esagera l'eccitabilità delle cellule grigie dei centri bulbo-midollari, l'altro la deprime.

Si può mostrare che le due sostanze agiscono sul midollo spinale in senso opposto e che il cervello non vi prende parte. Sappiamo che decapitando le rane, o separando con taglio la comunicazione dell'encefalo col midollo spinale si hanno le convulsioni stricniche, come nelle rane intatte; la paraldeide anche nelle rane così preparate, spiega la sua azione antagonista, come si può vedere nella seguente esperienza.

ESPERIENZA IX.

A una rana si taglia trasversalmente il midollo spinale all'origine dei nervi brachiali; si iniettano sotto la cute della coscia mmg. 0,2 di nitrato di stricnina; dopo alcuni minuti insorgono i fenomeni di avvelenamento e si iniettano gr. 0,05 di paraldeide; l'eccitabilità esagerata va mano mano scemando, fino a che si estin-

gue completamente; ma dopo 2 o 3 ore ritornano le scosse tetaniche; si dà ancora della paraldeide, e si hanno le stesse alternative descritte per le rane normali.

Adunque tanto la stricnina che la paraldeide agiscono sul midollo spinale, ma in senso opposto.

L'Husemann (1) crede che i favorevoli effetti del cloralio sullo stricnismo non debbano attribuirsi a un diretto antagonismo sul sistema nervoso centrale, poichè per dosi relativamente grandi di stricnina l'aumento dell'azione riflessa si mantiene durante una gran parte dell'intossicazione ad onta dell'influenza del cloralio, tanto che gli animali presentano ancora per qualche tempo crampi tonici e clonici. Egli crede invece che l'azione antagonista del cloralio riposi in gran parte su ciò, che essa mette fuori attività diverse vie per le quali possono essere portati eccitamenti al midollo spinale, e così si oppone a una frequente ripetizione degli accessi, e quindi al pericolo che è ad essi legato.

Anzitutto osservo che non mi pare esatto ciò che dice l'Husemann; se il cloralio è dato a dose sufficiente, esso abbassa la funzione riflessa del midollo spinale poco tempo dopo che è entrato nell'organismo, e se in principio si hanno ancora delle convulsioni, che del resto sono leggiere, deve attribuirsi a ciò che la sua azione non è ancora tutta spiegata: quando ciò avviene, il potere riflesso spinale è disceso non solo dallo stato di esagerazione in cui si trovava, ma anche sceso più debole del normale; ora è naturale che, parlando d'influenza di un farmaco sull'organismo, si debba riferire allo stadio in cui la sua azione è nel massimo sviluppo. E d'altra parte il cloralio non agisce contro lo stricnismo mettendo fuori combattimento diverse vie che conducono eccitamenti al midollo spinale; infatti in un coniglio sotto

(1) « Antagonistische und antidotarische Studien ». Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., VI, fasc. 5 e 6.

l'azione contemporanea della stricnina e del cloralio si possono far pervenire al midollo spinale degli eccitamenti, senza che per ciò si destino degli accessi tetanici o altra violenta reazione; così pizzicando fortemente l'estremo di una zampa, l'animale la ritira debolmente come se fosse sotto l'azione del solo cloralio; ora in questo caso è evidente che l'eccitazione arrivò al midollo, e se non provocò una reazione tetanica, è segno che trovò il centro nervoso in uno stato di calma, e non più nello stato di esaltazione prodotto dalla stricnina, calma che evidentemente è dovuta all'influenza del cloralio. L'azione antagonistica si spiega dunque sul sistema nervoso centrale. Quello che ho detto pel cloralio vale per la paraldeide, essendo simile il loro modo di agire sul midollo spinale.

Finora abbiamo esaminato il caso di animali avvelenati con dosi mortali di stricnina e guariti con dosi non mortali di paraldeide, bisogna adesso esaminare se gli animali avvelenati con dosi mortali di paraldeide sono salvati dalla stricnina. A prima vista parrebbe di sì, non potendosi concepire un antagonismo unilaterale, l'esperienza però mostra il contrario.

ESPERIENZA X.

Coniglio del peso di grammi 1500.

- Ore 9,10, si iniettano nello stomaco gr. 5 di paraldeide in gr. 100 d'acqua.
- » 9,20, narcosi completa; si iniettano sotto la cute mmg. 1,5 di nitrato di stricnina.
 - » 9,32, narcosi assai profonda, la respirazione si va sempre più rallentando, si inietta mmg. 1 di nitrato.
 - » 9,40, riflessi nulli anche nella cornea, respiro assai raro.
 - » 10,10, muore per arresto del respiro.

In proposito feci parecchie altre esperienze, di cui mi limito a dare i risultati: crescendo la dose della stricnina non si ha esito migliore, la morte viene costantemente, i fenomeni

stricnici non vengono mai in campo o leggermente per dosi eccessive, il sonno paraldeico non si modifica; per dosi forti di stricnina la morte non solo non è ritardata, ma è anzi accelerata; la cessazione dei riflessi è un segno sicuro dell'esito letale.

Io prevedevo questi risultati ricordando che lo stesso avviene pel cloralio. Il Liebreich aveva detto che il cloralio e la stricnina hanno fra loro una azione antagonista reciproca, ma quelli che si occuparono in seguito di tale argomento non furono d'accordo con lui; constatarono l'efficacia del cloralio contro lo stricnismo acuto, ma negarono alla stricnina ogni efficacia contro l'avvelenamento per cloralio. Sono in proposito abbastanza concludenti le esperienze di Rajewski (1), di Arnould (2), di Oré (3), di Bennet (4), di Husemann (5), e di altri; e alle stesse conclusioni mi portarono le esperienze che io ripetei col cloralio e la stricnina.

Non si saprebbe comprendere come mai vi fosse un antagonismo unilaterale, ma l'esperienza non lascia alcun dubbio sul fatto e la contraddizione deve essere solo apparente, infatti è così. Esaminiamo i mutamenti che la stricnina e la paraldeide fanno subire ai centri bulbo-midollari; l'una porta l'esaltazione della eccitabilità delle cellule della sostanza grigia, di modo che gli stimoli che vi giungono dalla periferia, producono vivissime reazioni motrici, l'altra deprime quest'eccitabilità di modo che gli stimoli producono una leggiera o nessuna reazione motrice; ora per ottenere il ritorno allo stato normale bisogna che nel primo caso si diminuisca l'eccitabilità esagerata, e ciò non è difficile per mezzo degli

(1) « Zur Frage über den Zusammenhang zwischen Strychnin und Chloralhydrat ». Centralbl. f. die med. Wissensch., 47, p. 261.

(2) « Le chloral et la strychnine ». Presse médicale belge, 9, p. 69.

(3) « Sur les expériences de M. O. Liebreich, tendant à démontrer que la strychnine est l'antidote du chloral ». Comptes rendus, vol. 74 e 75.

(4) « Jahresbericht über die Leist. und Fortschr. in der ges. Medicin », 1874, vol. I, p. 519.

(5) Loc. cit.

agenti che moderano la funzione riflessa spinale; nel secondo caso invece bisogna sollevare la diminuita o quasi annullata eccitabilità, e questo è assai difficile di ottenere, perchè la cellula nervosa si trova in uno stato quasi di morte, dal quale gli stimoli non possono toglierla. La paraldeide e la stricnina si trovano quindi a combattere due stati differenti del sistema nervoso, e si comprende come sia più facile di deprimere i fenomeni di esaltamento, che di sollevare quelli di depressione. Quando la cellula nervosa per influenza del cloralio o della paraldeide è caduta in uno stato di paralisi, se si danno dosi relativamente piccole di stricnina, queste non riescono a richiamarlo a vita, e se invece si dà una forte dose di stricnina, i fenomeni di paralisi, anzichè diminuire, peggiorano, poichè si sa che la stricnina data a forti dosi paralizza potentemente i centri nervosi.

Nelle esperienze da me fatte si può trovare in certo modo la prova di quanto dico, cioè fu osservato che la morte negli animali avvelenati con paraldeide e trattati con stricnina a forti dosi, anzichè ritardarsi si accelerava, e d'altra parte fu osservato, che negli animali narcotizzati con piccole dosi di paraldeide e avvelenati con dosi forti di stricnina, l'esaurimento invece di essere leggiero e di breve durata in relazione alla piccola quantità di paraldeide, si prolungava molto di più, e si faceva più pronunziato (Esp. VIII).

Queste considerazioni mi pare possano spiegare il perchè la stricnina non è antagonista della paraldeide; del resto è da tener presente che un vero antagonismo reciproco nel senso che due veleni neutralizzino l'un l'altro completamente la loro azione forse non esiste, e questo perchè è molto difficile di trovare una sostanza che agisca su tutti gli organi, su cui agisce un'altra, e in senso opposto; anzi, per l'azione dell'antagonista può essere affetto un organo lasciato libero dall'altro veleno, e quest'azione può divenire un pericolo per la vita.

Ho esaminato in ultimo l'influenza che esercita la paraldeide sulla pressione sanguigna negli animali stricnizzati. Si

sa che la stricnina eleva notevolmente la pressione sanguigna, ciò che avviene non solo pei movimenti che fanno gli animali durante le convulsioni, ma per una costrizione dei vasi sanguigni, che si considerava come un'eccitazione diretta prodotta dalla stricnina sui centri vaso-motori, ma che adesso si ritiene come il risultato di un'eccitazione riflessa dei centri vaso-motori bulbo-midollari.

Nelle due seguenti esperienze si può vedere l'andamento della pressione sanguigna in due conigli stricnizzati, l'uno dei quali fu precedentemente curarizzato, e l'altro paraldeizzato.

ESPERIENZA XI.

Si curarizza un coniglio di gr. 1700, e si fa la respirazione artificiale, e ciò per impedire le modificazioni che i movimenti stricnici farebbero per se stessi alla pressione sanguigna.

- Ore 1,24, pressione nella carotide = 94 mmg. Hg, si inietta sotto la cute mmg. 1 di nitrato di stricnina.
- » 1,30, pressione = 84.
 - » 1,33, pressione = 130; questo aumento si avverò senza aver fatto alcuna eccitazione esterna.
 - » 1,34, pressione = 122.
 - » 1,36, pressione = 95.
 - » 1,43, pressione = 126; si è dato un colpo sul tavolo di esperienza.
 - » 1,44, pressione = 98.

La pressione non si tiene elevata che pochi minuti, e poi torna al grado normale, però ad ogni eccitazione si ha un nuovo aumento, che alle volte si ha anche senza provocarlo con eccitazioni esterne.

ESPERIENZA XII.

Si dà a un coniglio di gr. 1620 gr. 2,5 di paraldeide per iniezione stomacale, si ottiene una leggiera narcosi, indi si prepara la carotide e si prende la pressione normale che è di 102 mm. Hg. Si inietta mmg. 1 di nitrato di stricnina, e non si ha alcuna modificazione. Dopo 20 minuti si fa un'altra iniezione di mmg. $\frac{1}{2}$ di

stricnina, e dopo altri 20 minuti si inietta ancora altro mmg. $\frac{1}{2}$, in tutto mmg. 2. Non riporto tutte le cifre della pressione sanguigna, perchè questa si mantenne quasi sempre a 102, con piccolissime variazioni di nessun significato, ad onta che si inietti una quantità di stricnina doppia di quella usata nella precedente esperienza.

La pressione sanguigna che avrebbe dovuto elevarsi per l'azione della stricnina, non subisce, grazie alla paraldeide, alcun aumento, ma non si deprime nemmeno, come sarebbe avvenuto col cloralio.

Le esperienze esposte si possono brevemente così riassumere :

Gli animali, avvelenati con dosi di stricnina anche più volte mortali, sono salvati da dosi non mortali di paraldeide, la quale impedisce non solo la morte, ma anche il manifestarsi dei fenomeni stricnici.

La narcosi paraldeica negli animali avvelenati con stricnina, procede come negli animali normali; la frequenza respiratoria diminuisce sempre, i riflessi si indeboliscono, la temperatura si abbassa (1).

La paraldeide vince l'avvelenamento acuto di stricnina anche a dosi, che non sono capaci di produrre una forte narcosi. In questi casi se la stricnina è data a dosi forti, la prostrazione si prolunga assai più di quello che non avverrebbe per una piccola quantità di paraldeide.

L'insorgere dei fenomeni di narcosi è ritardato notevolmente, quando gli animali sono precedentemente stricnizzati, e quando la paraldeide è data insieme alla stricnina; in seguito la narcosi non subisce ulteriori modificazioni.

La paraldeide impedisce l'aumento di pressione sanguigna che porterebbe la stricnina.

Nelle rane i benefici effetti prodotti dalla paraldeide sono passeggeri, perchè la stricnina si elimina dopo molto tempo, mentre che la paraldeide si elimina rapidamente.

(1) Non ho fatto esatte determinazioni della temperatura nella narcosi paraldeica, ma posso affermare che si ha una diminuzione di alcuni gradi.

Gli animali avvelenati con una dose minima mortale di paraldeide non sono salvati dalla stricnina data sia a piccole che a grandi dosi; l'avvelenamento per paraldeide procede non modificato, diminuiscono sempre più il potere riflettente spinale, la temperatura, il respiro, che finisce col paralizzarsi; non esiste dunque un antagonismo reciproco tra paraldeide e stricnina.

L'azione antagonista della paraldeide sulla stricnina è centrale; i due veleni agiscono l'uno deprimendo, l'altro eccitando l'eccitabilità riflesso della sostanza grigia dei centri bulbo-midollari.

Le sostanze che si sono proposte per combattere l'avvelenamento acuto di stricnina e quelle forme morbose che ad esso si assomigliano, sono molte, e appartengono a varie classi di medicamenti, così il curaro, la nicotina, l'eserina, l'oppio, l'atropina, la canape indiana, l'etere, il bromuro di potassio, il clorofornio, il cloralio, ecc.

L'esperienza fisiologica e clinica ha mostrato che fra questi giovano a preferenza i moderatori riflessi, mentre degli altri alcuni non possono dirsi antagonisti della stricnina, altri lo sono solo apparentemente: il curaro, per es., non modifica la esaltazione nervosa centrale, ma impedisce le convulsioni tetaniche, perchè rompe la comunicazione tra la placca motrice e la fibra muscolare, e spiega poi dei venefici effetti che mettono in pericolo la vita. Lasciando da parte questo argomento degli antagonisti della stricnina, già abbastanza trattato da altri, si può affermare che fra gli agenti moderatori del potere riflesso spinale finora conosciuto, il cloralio era da preferirsi. Or bene la paraldeide ha gli stessi vantaggi del cloralio, la sua azione è pronta e sicura anche a piccole dosi, e si oppone a dosi assai grandi di stricnina, toglie la coscienza e tiene in riposo gli ammalati evitando loro atroci sofferenze. Se poi si considera che la paraldeide non ha influenza nociva sul cuore, si può ritenere con ragione che essa sia ancora preferibile al cloralio.



2706

