

BIBLIOTECA  
CISIANA



**Dot. E. CAVAZZANI**

Professore di Fisiologia nella Università di Ferrara

## CONTRIBUTO

ALLA

# FISIOLOGIA DEL LIQUIDO CEREBRO-SPINALE

- ><—————
- PARTE I.** — Interno all'alcalinità del liquido cerebrospinale.
- PARTE II.** — Sulla presenza di un'ossidasi nel liquido cerebrospinale.
- PARTE III.** — Alcune ricerche sulla pressione e sulla velocità d'efflusso del liquido cerebrospinale dalla fistola cefalorachidiana in particolari condizioni sperimentali.
- PARTE IV.** — Interno all'influenza negativa di alcuni lintagoghi sulla formazione del liquido cerebrospinale.
- PARTE V.** — Rivista storico-critica delle indagini fisiologiche concernenti il liquido cerebrospinale.



FERRARA

STAB. TIP. DITTA G. BRESCIANI

1901



Dott. E. CAVAZZANI

Professore di Fisiologia nella Università di Ferrara

## CONTRIBUTO

ALLA

# FISIOLOGIA DEL LIQUIDO CEREBRO-SPINALE



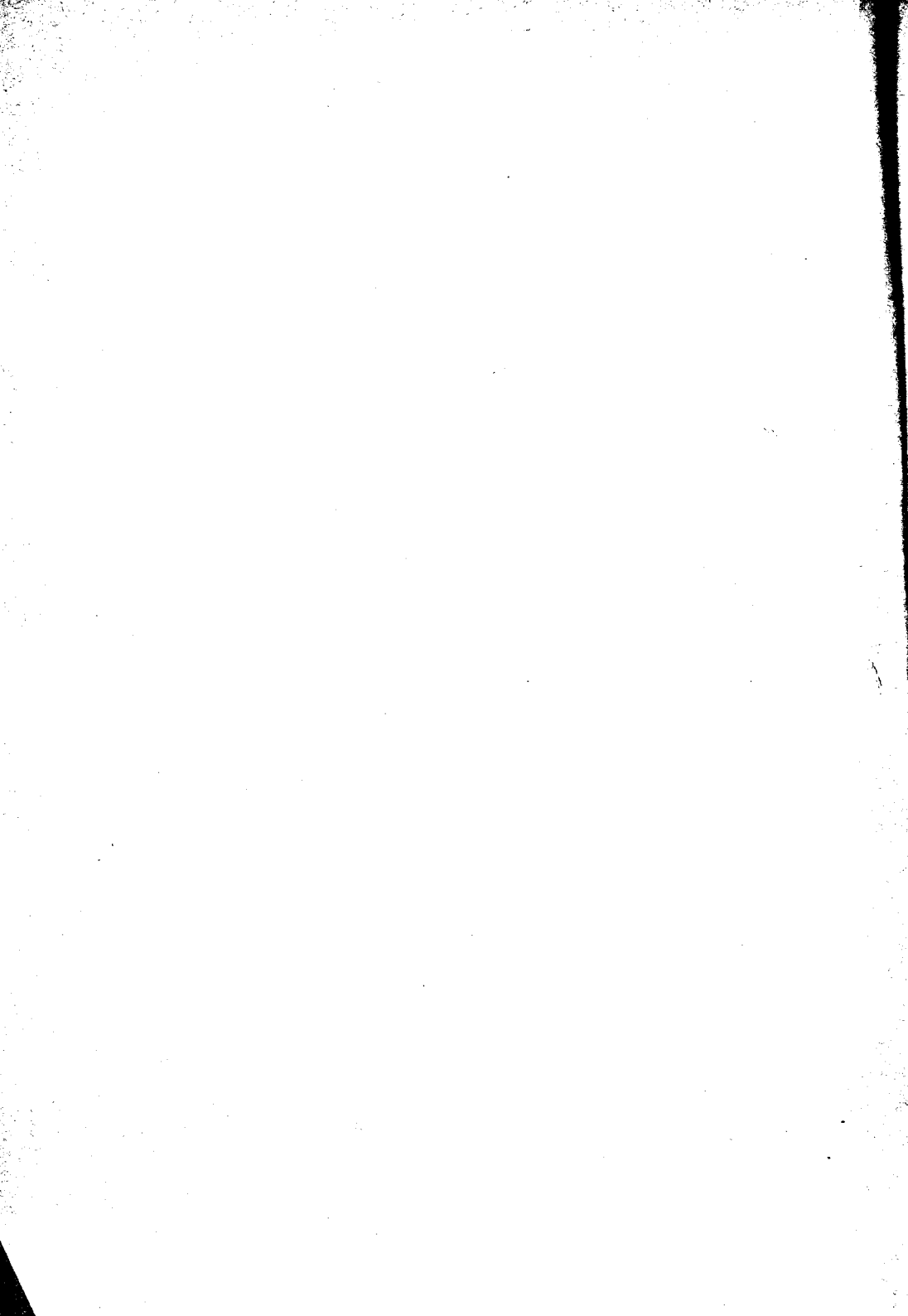
- PARTE I. — **Intorno all'alcalinità del liquido cerebrospinale.**
- PARTE II. — **Sulla presenza di un'ossidasi nel liquido cerebrospinale.**
- PARTE III. — **Alcune ricerche sulla pressione e sulla velocità d'efflusso del liquido cerebrospinale dalla fistola cefalo-rachidiana in particolari condizioni sperimentali.**
- PARTE IV. — **Intorno all'influenza negativa di alcuni linfagoghi sulla formazione del liquido cerebrospinale.**
- PARTE V. — **Rivista storico-critica delle indagini fisiologiche concernenti il liquido cerebrospinale.**



FERRARA

STAB. TIP. DITTA G. BRECCIANI

1911



---

## PARTE I.

### Intorno all' alcalinità del liquido cerebro-spinale

---

Fatta eccezione di alcune mie osservazioni (1), non so che esistano ancora indagini quantitative sulle affinità alcaline, che possiede il liquido cerebrospinale (2).

Dalle citate osservazioni è risultato, che l'alcalinità del liquido cerebrospinale è piccola e che essa è maggiore nel liquido raccolto nelle prime ore del mattino di quello che sia nel liquido raccolto sul calar del giorno. Ma non è stato determinato il valore alcalimetrico medio, nè sono stati studiati i limiti estremi, da cui questo può essere desunto: non si è riconosciuto, se la alcalinità di questo umore oscilla e possa presentare differenze in spazi di tempo relativamente brevi ed eventualmente quali siano le cause delle oscillazioni e delle differenze medesime.

(1) E. CAVAZZANI. — *Sul liquido cerebrospinale*. Rif. Med. 1892 p. 125.

Lo STESSO. — *Wörter über die Cerebrospinalflüssigkeit*. Centralbl. für Physiol. 1896.

(2) È qui da avvertire, che il liquido cerebrospinale, come già aveva notato il Turner (*Notes on the chromophilic material in the motor cells of brain and cord*. Brain XXII. p. 100), ha comportamento alcalino verso il lacmoide, acido verso la fenoltaleina e il metilorange. Noi qui trattiamo delle proprietà alcaline verso il lacmoide; indagini mie già in corso sulla reazione alla fenoltaleina mi hanno dimostrato, che l'acidità rilevabile con questo indicatore è leggerissima, e talvolta si confonde colla neutralità.

Essendo generalmente ammesso, che la condizione d'alcalinità maggiore o minore possa influire sensibilmente sugli scambi nei tessuti e negli elementi anatomici, si comprende come un particolare interesse debbano presentare indagini tendenti a dilucidare tali questioni per un liquido, il quale, se non bagna direttamente, è però soltanto da esili stratificazioni separato da gruppi di cellule nervose, dotate di funzioni elevatissime, come i nuclei del pavimento del quarto ventricolo e come le varie zone della corteccia cerebrale. A mostrare la influenza, che sostanze applicate superficialmente nelle dette località sulle attività degli elementi cellulari nervosi sottostanti possono spiegare, basterebbe ricordare le interessantissime esperienze di cocainizzazione dei centri respiratori fatte dall'Ad u c c o, e quelle di cocainizzazione delle vie centripete del senso dolorifico nel midollo spinale, fatte dall'Odier e dal Sicard e ripetute nell'uomo a scopo chirurgico prima dal Bier, poi dal nostro Schiassi e da molti altri operatori.

In vista di ciò ho creduto opportuno di ampliare o per dir meglio di svolgere nuovamente il tema di ricerca, appena sfiorato dai primi saggi sopra ricordati, determinando in primo luogo quale sia il valore alcalimetrico medio del liquido cerebrospinale.

Per tale determinazione il liquido veniva raccolto con una siringa, ripulita diligentemente con acqua distillata neutra, la cui agocannula veniva infissa cautamente attraverso la membrana atlanto-occipitale, in precedenza scoperta. Il liquido, raccolto allo stato di purezza, era versato in una bottiglietta, lavata anch'essa più volte con acqua distillata neutra e prosciugata esattamente, provveduta di tappo a smeriglio.

La titolazione, eseguita quasi sempre subito dopo l'estrazione, si faceva con soluzione al centesimo normale di acido solforico, adoperando come indicatore il lacmoide in soluzione alcoolica diluita, sensibilizzata. Dalla nota in prima pagina trasparisce il perchè della scelta di questo indicatore. L'unità di misura del liquido è stata il grammo o le frazioni di esso, determinate con bilancia di precisione.

In alcune esperienze la ricerca alcalimetrica è stata eseguita sul liquido cerebrospinale, tolto da animali appena uccisi per dissanguamento. Eccone i risultati:

Esp.	1. <sup>a</sup>	Cane di 20 Cg.	Alc.	= 0, 094	Na OH 010
»	2. <sup>a</sup>	» 20 »	»	= 0, 095	»
»	3. <sup>a</sup>	» 18 »	»	= 0, 085	»
»	4. <sup>a</sup>	» 2 »	»	= 0, 100	»
»	5. <sup>a</sup>	» 5 »	»	= 0, 090	»
»	6. <sup>a</sup>	» 12 »	»	= 0, 100	»
»	7. <sup>a</sup>	» 12 »	»	= 0, 092	»

---

Somma	= 0, 656	»
Media	= 0, 093	»

Esp.	8. <sup>a</sup>	Bue adulto	Alcal.	= 0, 105	Na OH 010
»	9. <sup>a</sup>	» »	»	= 0, 100	»
»	10. <sup>a</sup>	» »	»	= 0, 104	»
»	11. <sup>a</sup>	Vitello	»	= 0, 102	»
»	12. <sup>a</sup>	»	»	= 0, 108	»

---

Somma	= 0, 519	»
Media	= 0, 104	»

Ma, essendo legittimo il dubbio, che per effetto della morte qualche alterazione al valore alcalimetrico del liquido avesse ad essere derivata, in un altro gruppo di esperienze il liquido stesso è stato raccolto dall'animale vivente. Ho operato sul cane, come quello che meglio si prestava nelle mie condizioni ad altre indagini nello stesso argomento: e sul cane curarizzato, essendo necessario di mantenere l'animale in una assoluta immobilità durante la presa del liquido ad evitare traumi sui centri nervosi, e quello, che più importava, lesioni anche leggere dei vasi sanguigni. Due volte ho operato anche sul coniglio senza l'aiuto di alcun veleno.

Immobilizzato l'animale, scoperta la dura madre nello spazio fra l'atlante e l'occipite, fatta completa emostasia, infiggeva l'agocannula in modo da penetrare nella cavità ed aspirava il liquido, procedendo nel resto come sopra è stato descritto.

Ecco i risultati ottenuti :

Esp. 13. <sup>a</sup>	Cane di	4	Cg. Ale. =	0, 103	Na OH %	»
» 14. <sup>a</sup>	»	5	» » =	0, 092	»	»
» 15. <sup>a</sup>	»	6	» » =	0, 083	»	»
» 16. <sup>a</sup>	»	6	» » =	0, 083	»	»
» 17. <sup>a</sup>	»	8	» » =	0, 083	»	»
» 18. <sup>a</sup>	»	8	» » =	0, 082	»	»
» 19. <sup>a</sup>	»	12	» » =	0, 084	»	»
» 20. <sup>a</sup>	»	12	» » =	0, 093	»	»
» 21. <sup>a</sup>	»	12	» » =	0, 100	»	»
» 22. <sup>a</sup>	»	14	» » =	0, 096	»	»
» 23. <sup>a</sup>	»	15	» » =	0, 092	»	»
» 24. <sup>a</sup>	»	16	» » =	0, 095	»	»
» 25. <sup>a</sup>	»	18	» » =	0, 088	»	»
» 26. <sup>a</sup>	»	18	» » =	0, 085	»	»
» 27. <sup>a</sup>	»	20	» » =	0, 082	»	»
-----						
			Somma =	1, 341	»	»
			Media =	0, 089	»	»
Esp. 28. <sup>a</sup>	Coniglio	Ale.	=	0, 099	»	»
» 29. <sup>a</sup>	»	»	=	0, 085	»	»

Da queste ricerche risulta, che il liquido cerebrospinale, sia raccolto subito dopo la morte come nell'animale vivente, è povero di affinità alcaline: che nel primo caso il valore medio delle medesime è di 0, 093 Na OH %, nel cane e di 0, 104 nel bue: leggermente inferiore è nel cane vivente curarizzato, e cioè pari a 0, 089 Na OH %.

Risulta ancora, che i limiti, entro cui oscillano i valori assoluti, sono veramente ristretti: poichè, lasciando in disparte i dati degli altri animali, nel cane appena ucciso il valore minimo è stato di 0, 085 Na OH %, ed il massimo di 0, 100 Na OH %; nei cani curarizzati si sono avuti un minimo di 0, 082 ed un massimo di 0, 103 Na OH %.

La concordanza dei risultati ottenuti dalle ricerche sugli animali vivi e su quelli morti in un numero non piccolo di esperienze, concordanza, che, da quanto si esporrà in seguito, è confermata assolutamente, ci fa ritenere essere proprietà fisiologica del cerebrospinale possedere una alcalinità media non superiore nel cane a 0, 100 — 0, 103 Na OH per cento, e con

valori oscillanti fra limiti estremi molto ristretti, quindi un'alcalinità relativamente costante rispettivamente alla specie.

L'importanza della scarsa alcalinità del liquido cerebrospinale, che si desume dai valori medi e dai limiti ora descritti, si può argomentare mediante il confronto con l'alcalinità del sangue.

È cosa nota, quale sia in media l'alcalinità del sangue del cane: è facile dire, che essa è di molto superiore alle proporzioni dell'alcalinità da me trovata del liquido cerebrospinale: tuttavia per maggior sicurezza ho fatte delle dosature contemporanee dell'alcalinità nel liquido cerebrospinale e nel sangue raccolti dallo stesso animale e nello stesso momento. Per la determinazione dell'alcalinità del sangue mi sono valso del mio ematoalcalimetro (1): il sangue era raccolto per lo più dalla carotide, ad ogni modo sempre da un'arteria. Seggono i risultati:

	Alc. l. c. sp.	Alc. sangue
Esp. 30. <sup>a</sup> — Cane curar.	0.087	0.248
Esp. 31. <sup>a</sup> — Cane curar.	0.072	0.208
Esp. 32. <sup>a</sup> — Cane curar.	0.092	0.228
Esp. 33. <sup>a</sup> — Cane dissang.	0.085	0.204
Esp. 34. <sup>a</sup> — Cane dissang.	0.100	0.216
Esp. 35. <sup>a</sup> — Cane dissang.	0.100	0.240
Esp. 36. <sup>a</sup> — Cane dissang.	0.121	0.244
Esp. 37. <sup>a</sup> — Cane dissang.	0.090	0.240

Dunque l'alcalinità del liquido cerebrospinale è sempre inferiore più della metà all'alcalinità del sangue arterioso.

La ragione di questa differenza, tanto interessante dal punto di vista della fisiologia generale come da quello del ricambio nei centri nervosi, non essendo direttamente assoggettabile alla indagine, si sono fatte delle ricerche indirette in continuazione a quelle sopra esposte. Questa volta invece di confrontare i dati ottenuti in animali diversi, si sono procurati e confrontati dati dell'alcalinità del liquido cerebro-spinale raccolto da singoli animali a distanze varie di tempo: la quale cosa si è potuta fare utilizzando il mio processo di fistola cefalorachidiana (2).

(1) E. CAVAZZANI. — *Contributo alla ematoalcalimetria*. Ricerche di fisiologia e di scienze affini, dedicate al Prof. Luciani. Milano 1900, e Arch. it. de Biologie XXXIV, I, 1900.

(2) E. CAVAZZANI. — *La fistola cefalorachidiana* — Atti dell'Acc. di Ferrara, 1899 e Arch. it. de Biol., XXXI, III, p. 465.

È stata fatta la titolazione della alcalinità del liquido cerebrospinale estratto colla siringa dal cavo omonimo nel secondo tempo dell'atto operativo per la istituzione della fistola, ed è stata fatta pure per il liquido raccolto a distanze di tempo diverse dal momento, che per la cannula si era iniziato il gemizio a fistola istituita.

Le esperienze sono cominciate sui cani curarizzati e hanno fornito i seguenti risultati:

	Alcal. iniz.	Tempo decorso	Alcal. al termine
Esp. 38. <sup>a</sup> — Cane di Kg.	4 = 0,103	47'	0,072
Esp. 39. <sup>a</sup> — »	5 = 0,092	37'	0,069
Esp. 40. <sup>a</sup> — »	6 = 0,083	52'	0,062
Esp. 41. <sup>a</sup> — »	8 = 0,082	76'	0,065
Esp. 42. <sup>a</sup> — »	8 = 0,082	35'	0,072
Esp. 43. <sup>a</sup> — »	12 = 0,100	30'	0,092
Esp. 44. <sup>a</sup> — »	12 = 0,084	38'	0,080
Esp. 45. <sup>a</sup> — »	12 = 0,093	52'	0,089
Esp. 46. <sup>a</sup> — »	14 = 0,096	21'	0,087
Esp. 47. <sup>a</sup> — »	15 = 0,092	69'	0,086
Esp. 48. <sup>a</sup> — »	18 = 0,088	90'	0,066

Somma = 0,995    Somma = 0,840  
 Media = 0,090    Media = 0,076

Questi dati dimostrano, che l'alcalinità del liquido cerebrospinale nel cane curarizzato non si mantiene allo stesso grado assoluto, ma, quando più, quando meno, diminuisce così da perdere anche il 25 % e più del valore primitivo: sembra, che la diminuzione stia in rapporto colla durata dell'esperienza: sembra pure, che nei cani di statura piccola la diminuzione sia più sensibile.

Le esperienze seguenti mostrano inoltre, che la diminuzione è progressiva.

Esp. 36 <sup>a</sup> bis	— Sul principio alcal.	= 0,103 Na OH %.
	Dopo 32'	» = 0,086 »
	Dopo 47'	» = 0,072 »
Esp. 39 <sup>a</sup> bis	— Sul principio alcal.	= 0,092 Na OH %.
	Dopo 31'	» = 0,078 »
	Dopo 37'	» = 0,069 »

Esp. 41 <sup>a</sup> bis	— Sul principio alcal.	= 0,082 Na OH ‰.
	Dopo 17'	» = 0,078 »
	Dopo 38'	» = 0,075 »
	Dopo 76'	» = 0,065 »
Esp. 47 <sup>a</sup> bis	— Sul principio alcal.	= 0,092 Na OH ‰.
	Dopo 51'	» = 0,087 »
	Dopo 69'	» = 0,086 »
Esp. 48 <sup>a</sup> bis	— Sul principio alcal.	= 0,088 Na OH ‰.
	Dopo 30'	» = 0,081 »
	Dopo 62'	» = 0,068 »
	Dopo 90'	» = 0,066 »

Non ho creduto di passare ad un'altra serie di indagini senza prima aver cercato, se la diminuzione progressiva nell'alcalinità del liquido cerebrospinale del cane curarizzato fosse in rapporto con una diminuzione nell'alcalinità del sangue.

In un cane (Esp. 49<sup>a</sup>) ho determinata sul principio dell'esperienza la alcalinità del sangue e quella del liquido cerebrospinale ed ho avuto rispettivamente 0,228 Na OH ‰ e 0,095 id. Dopo tre quarti d'ora, ripetuta la dosatura, ho avuto rispettivamente 0,188 Na OH ‰ e 0,092 id.

In un altro animale (Esp. 50<sup>a</sup>) sul principio dell'esperienza la alcalinità del sangue era 0,228 id. e quella del liquido cerebrospinale 0,088 id. Alla fine la prima era scesa a 0,197, e la seconda a 0,066.

In un terzo cane (Esp. 51) si è avuta nello spazio di un'ora circa una differenza in meno e per cento di 0,018 Na OH per il sangue, di 0,006 per il liquido cerebrospinale.

Già queste ricerche accennavano alla non esistenza di rapporto immediato, almeno rispetto al tempo, fra alcalinità del sangue e alcalinità del liquido cerebrospinale: ma altre esperienze, che verranno esposte più avanti, lo hanno poi più chiaramente dimostrato.

Ora è, a mio avviso, preferibile di riferire un altro gruppo di ricerche, tendenti a riconoscere, se il rapido scemare dell'alcalinità del liquido cerebrospinale stia in qualche rapporto colla attività dei centri nervosi. In questo pensiero sono venute più facilmente dopo avere osservato, che v'ha un qualche rapporto fra la durata dell'esperimento e la diminuzione dell'alcalinità, e ricordando, che il liquido cefalorachidiano raccolto al mattino

mi si era presentato come dotato di maggiore alcalinità in confronto di quello raccolto la sera.

Ho ripetute quindi le esperienze sopra descritte col curare, adoperando invece la morfina per iniezione endovenosa e a dosi proprie per ottenere un sonno profondo (1). Ed ecco i risultati di dodici esperienze, fatte per ottenere il valore alcalimetrico medio del liquido cerebrospinale nei cani morfizzati.

Esp. 52. <sup>a</sup>	Cane di Kg.	4	Alcal. =	0,094	Na OH ‰
Esp. 53. <sup>a</sup>	»	5	» =	0,100	»
Esp. 54. <sup>a</sup>	»	6	» =	0,118	»
Esp. 55. <sup>a</sup>	»	6	» =	0,109	»
Esp. 56. <sup>a</sup>	»	7	» =	0,100	»
Esp. 57. <sup>a</sup>	»	8	» =	0,104	»
Esp. 58. <sup>a</sup>	»	10	» =	0,100	»
Esp. 59. <sup>a</sup>	»	10	» =	0,106	»
Esp. 60. <sup>a</sup>	»	12	» =	0,095	»
Esp. 61. <sup>a</sup>	»	14	» =	0,105	»
Esp. 62. <sup>a</sup>	»	14	» =	0,105	»
Esp. 63. <sup>a</sup>	»	17	» =	0,113	»
			Somma =	1,249	
			Media =	0,104	»

Confrontiamo questo valore medio con quello ottenuto nelle esperienze coi cani dissanguati o curarizzati.

Cani curarizzati	Alcal. media =	0,089	Na OH ‰
Cani dissanguati	» =	0,097	»
Cani morfizzati	» =	0,104	»

L'interesse di questo confronto è reso maggiore dal fatto, che l'alcalinità del liquido cerebrospinale, superiore alla norma nei cani da poco tempo morfizzati, aumenta in prosieguo e progressivamente, come risulta dalle seguenti altre esperienze, eseguite pure col mezzo della fistola cefalorachidiana.

(1) Ho preferita la morfina ad altri ipnotici, perchè, stando almeno alle ricerche del Ruamo e del Ferrannini, questo alcaloide modifica la eccitabilità dei centri nervosi senza influire notevolmente sulla circolazione cerebrale.

Esp. 64. <sup>a</sup>	Sul principio alcal.	= 0, 104	Na OH	%
	Dopo 4'	= 0, 108	»	»
	Dopo 23'	= 0, 116	»	»
	Dopo 60'	= 0, 122	»	»
Esp. 65. <sup>a</sup>	Sul principio alcal.	= 0, 113	Na OH	%
	Dopo 30'	= 0, 115	»	»
	Dopo 43'	= 0, 128	»	»
	Dopo 2 ore	= 0, 135	»	»
Esp. 66. <sup>a</sup>	Sul principio alcal.	= 0, 103	»	»
	Dopo 16'	= 0, 118	»	»

Dunque le oscillazioni dei valori alcalimetrici del liquido cerebrospinale sono completamente inverse nei cani curarizzati e nei cani morfizzati: nei primi si ha una progressiva diminuzione, nei secondi un aumento progressivo.

Dopo le ricerche comparative coll'alcalinità del sangue nei cani curarizzati non mi è sembrato il caso di farne delle altre col medesimo indirizzo nei cani morfizzati: mi è parso invece più opportuno di istituirne di tali, in cui venisse alterata la normale alcalinità del sangue e studiando, come si comportasse in simili condizioni l'alcalinità del liquido cerebrospinale.

Poi che nei cani morfizzati si è vista una tendenza allo aumento dell'alcalinità, ho cercato di scemare quella del sangue con iniezione di soluzioni acide: e poi che nei cani curarizzati era manifesta la tendenza contraria, in questi ho iniettate delle soluzioni alcaline.

Riferisco per esteso le relative esperienze.

Esp. 67.<sup>a</sup> Cane del peso di Cg. 4, morfizzato con iniezione nella safena di 3 Cg. di cloridrato di morfina. La fistola cefalorachidiana è istituita alle ore 3, 5' pom. Il liquido cerebrospinale, che fuoriesce verso le ore 4, 47', ha un'alcalinità di 0, 110 Na OH %, ed il sangue un'alcalinità di 0, 260 id.

Alle ore 4, 48' si inietta per la vena safena 1 cc. di soluzione decimale di acido solforico: un altro alle 4, 50', alle 4, 56' ed alle 4, 58'. L'alcalinità del liquido raccolto in questo tempo e fino alle 5, 2' è di 0, 100 Na OH %.

Alle ore 5, 3' si ripete la iniezione nel sangue di 1 cc. della soluzione acida: alle 5, 10' se ne iniettano due e tre alle 5, 16': due alle 5, 18' e alle 5, 20'. L'alcalinità del liquido, uscito nel frattempo e fino alle 5, 24', è di 0, 110 Na OH %. L'alcalinità

del sangue è invece a questo punto ridotta a 0,244 Na OH ‰. Alle 5, 27' si iniettano ancora 2 cc. della soluzione acida e fra le 5, 31' e le 5, 36' altri undici cc. Il liquido, che esce durante questo periodo e fino alle 5, 50', ha un'alcalinità pari a 0, 114 Na OH ‰. Il sangue ha alle 5, 50' una alcalinità corrispondente a 0, 232 Na OH ‰.

Riassumendo, in questa esperienza si è veduto per la iniezione di 27 cc. di soluzione decinormale di acido solforico ridursi la alcalinità del sangue da 0, 260 a 0, 232 Na OH ‰, mentre l'alcalinità del liquido cerebrospinale invece di diminuire dopo una prima oscillazione ha presentato piuttosto un aumento da 0, 110 a 0, 114 Na OH ‰.

Esp. 68.<sup>a</sup> Cane del peso di Cg. 17, trattato con 6 Cg. di morfina per iniezione endovenosa. La fistola cefalorachidiana è istituita alle 3, 23' pom. Il liquido cerebrospinale, raccolto alle 5, 30', ha un'alcalinità di 0, 131 Na OH ‰, ed il sangue di 0, 256 id. Fra le 5, 32' e le 5, 52' si iniettano complessivamente 12 cc. di una soluzione d'acido solforico pari a 240 cc. di soluzione decinormale. Il liquido raccolto fino alle 6, 5' ha un'alcalinità di 0, 125 Na OH ‰. Alle 6, 25' si iniettano altri 7 cc. della stessa soluzione. Il liquido raccolto fino alle 6, 37' ha una alcalinità di 0, 120 ed il sangue di 0, 172 Na OH ‰. Il liquido raccolto fra le 7 e le 7, 10' ha un'alcalinità di 0, 120 Na OH ‰, ed il sangue di 0, 164 id.

Riassumendo, in questo esperimento per la iniezione nel sangue di tanto acido solforico da equivalere a 38 cc. d'una soluzione normale, l'alcalinità del liquido cerebrospinale è diminuita da 0, 131 Na OH ‰, a 0, 120 id., mentre quella del sangue ha subita ben più forte diminuzione, cioè da 0, 256 a 0, 164.

Esp. 69.<sup>a</sup> Cane del peso di Cg. 14. Alle ore 3 pom. viene curarizzato con iniezione di 4 cc. di soluzione curarica all' 1 ‰, nella safena destra. Alle ore 3, 20' è istituita la fistola cefalorachidiana. Alle ore 3, 33' si fa un salasso dalla carotide. Si dosa la relativa alcalinità e quella del liquido raccolto fra le 4, 25' e le 4, 35'.

Liquido cerebosp. Alcal. = 0, 087 Na OH ‰.  
 Sangue » = 0, 248 » »

Alle ore 3, 42' si iniettano per la vena safena 11 cc. di soluzione di soda col titolo 1 cc. = 2, 1  $\frac{N}{10}$ . Alle ore 3, 57' si fa una seconda iniezione di 14 cc. della soluzione di soda.

Due minuti dopo si raccoglie del sangue dalla carotide e si ritira il liquido uscito dopo le 3, 41'. L'analisi alcalimetrica stabilisce:

Liquido cerebrospinale Alcal. = 0, 080 Na OH ‰  
Sangue » = 0, 280 »

Il liquido cerebrospinale, che fuoriesce fra le 3, 59' e le 4, 11', ha alcalinità di 0, 088 Na OH ‰.

Alle ore 5, 17' si iniettano 16 cc. della soluzione alcalina. Alle 5, 22 il sangue presenta un'alcalinità di 0, 276 Na OH ‰, ed il liquido cerebrospinale di 0, 091 Na OH ‰.

Riassumendo, in questa esperienza è stato osservato, che per una iniezione di alcali l'alcalinità del sangue aumenta più presto ed assai di più che la alcalinità del liquido cerebrospinale.

Queste ultime esperienze, raggruppate con le esperienze 49<sup>a</sup>, 50<sup>a</sup> e 51<sup>a</sup>, dimostrano con sufficiente chiarezza, che, se la alcalinità del liquido cerebrospinale deriva fundamentalmente da quella del sangue, essa non ne segue però immediatamente le oscillazioni e ciò naturalmente per il concorso di qualche altro fattore.

Prima di concludere però, che le oscillazioni osservate nella medesima sono in rapporto colle attività dei centri nervosi, era necessario di conoscere, se avvenivano contemporaneamente modificazioni nella corrente del liquido cerebrospinale e quindi nella velocità del passaggio dell'acqua e dei sali dai vasi sanguigni al cavo subaracnoideo o nella durata del contatto del liquido cerebrospinale coi centri nervosi.

La soluzione del quesito non è facile così, come a tutta prima potrebbe sembrare. Dalla cannula, con cui si pratica la fistola cefaloraachidiana, non si ha mai un gemizio regolare di liquido così da poterne dedurre in via assoluta e con unità di misura la velocità di efflusso, e quindi di formazione: per di più vi sono diversità individuali cospicue, come già avevano notato il Falkenheim ed il Naunyn e nel mio laboratorio il Cappelletti (1), e come ho potuto osservare io stesso in queste mie personali esperienze. Di più quasi sempre dopo un certo tempo l'efflusso del liquido va rallentando, ma in proporzioni diverse, malgrado che le condizioni sperimentali siano le medesime.

(1) Per le citazioni cfr. parte V.



Riesce perciò molto molto disagiata il confronto dei dati raccolti nelle varie ricerche ed anche alle medie non è lecito attribuire maggior valore di una lontana approssimazione.

Ho cercato di aumentare l'attendibilità dei risultati, scegliendo nei verbali delle esperienze, accuratamente stesi con particolarità di descrizione, quei periodi di tempo, in cui il gemitto si è mostrato relativamente uniforme per 10-15 minuti almeno, e in accordo con l'andamento generale dell'efflusso.

Le cifre qui sotto esposte indicano l'efflusso medio calcolato per ora ed in cc. nei cani curarizzati e morfizzati.

Curare		Morfina	
Esp. 70 <sup>a</sup> cc.	7. 2	---	---
» 71 <sup>a</sup> »	9. 6	Esp. 78 <sup>a</sup> cc.	5. 0
» 72 <sup>a</sup> »	5. 2	» 79 <sup>a</sup> »	4. 8
» 73 <sup>a</sup> »	4. 8	» 80 <sup>a</sup> »	8. 1
» 74 <sup>a</sup> »	7. 2	» 81 <sup>a</sup> »	9. 0
» 75 <sup>a</sup> »	2. 4	» 82 <sup>a</sup> »	7. 2
» 76 <sup>a</sup> »	9. 6	» 83 <sup>a</sup> »	6. 0
» 77 <sup>a</sup> »	6. 0	» 84 <sup>a</sup> »	4. 8
-----		-----	
Somma	52. 0	Somma	44. 9
Media	6. 5	Media	6. 4

Per quanto poco valore noi vogliamo attribuire a queste cifre, mi sembra si possa ammettere, che non vi sono almeno grandi differenze nella velocità di efflusso del liquido cerebro-spinale fra i cani trattati col curare e quelli trattati colla morfina: e quindi non esistono grandi differenze nella formazione del liquido stesso, almeno dal punto di vista quantitativo.

Che poi possano aversi diversità nel valore alcalimetrico relativo indipendenti dalla velocità di efflusso, lo dimostra la seguente esperienza, la quale ha presentate condizioni eccezionalmente favorevoli, e che corrisponde alla osservazione LVIII della presente memoria.

Il cane, del peso di Cg. 8, aveva ricevuti quattro cg. di morfina per iniezione endovenosa alle ore 3. 10' pom.: alle 3. 40' era istituita la fistola cefalorachidiana: il liquido estratto aveva un' alcalinità di 0, 104 Na OH %<sub>100</sub>. La velocità di efflusso era di 8. 1 cc. all'ora.

Fra le 7 e le 9 di sera, essendo l'animale sempre immerso in un sonno profondo, la velocità d'efflusso si mantenne a 4 cc. all'ora; fra le 9 e le 10 scese a 2. 8 cc. Di questo liquido non fu fatta la dosatura alcalimetrica.

Nelle undici ore successive si raccolsero 21 cc. di liquido cerebrospinale; velocità d'efflusso oraria media 1. 91 cc. L'alcalinità è stata di 0, 140 Na OH  $^{\circ}\text{L}_0$ .

Dalle 9 alle 10. 15' ant. del giorno successivo la velocità è stata di 1. 78 cc. per ora con un'alcalinità di 0, 129 Na OH  $^{\circ}\text{L}_0$ .

Dalle 10. 15' alle 11 la velocità di efflusso è stata di 1.30 cc. per ora, e l'alcalinità è scesa a 0, 122 Na OH  $^{\circ}\text{L}_0$ .

Fra le 11 e le 12 con una velocità d'efflusso di 1. 17 cc. per ora, l'alcalinità è stata di 0, 121 Na OH  $^{\circ}\text{L}_0$ .

Fra le 12 mer. e 1 pom. si è avuto un efflusso di 0, 82 cc. e un'alcalinità di 0, 116 Na OH  $^{\circ}\text{L}_0$ .

Riassumendo, in questa esperienza, nella quale si è potuto mantenere la fistola e raccogliere il liquido cerebrospinale per quasi 22 ore, si è veduto progressivamente diminuire l'efflusso del liquido cerebrospinale e ridursi da 8, 1 cc. per ora a 0, 82 cc. per ora, mentre l'alcalinità del liquido stesso è aumentata fino al mattino successivo da 0, 104 a 1, 140 Na OH  $^{\circ}\text{L}_0$ , per poi ridiscendere sensibilmente a mano a mano che il giorno si inoltrava e con ciò le eccitazioni si facevano più numerose e più intense.

Il protocollo registra, che alle nove ant. il cane era ancora tranquillo: dopo quest'ora cominciò a lamentarsi ed a fare qualche movimento, mentre cresceva l'assiduità degli osservatori intorno a lui. L'esperienza succedeva nei giorni 12 e 13 Aprile 1900.

Dopo aver dimostrato, che l'alcalinità del liquido cerebrospinale non corrisponde neppure alla metà di quella del sangue, ci chiedevamo, qualche pagina addietro, la ragione di questa differenza in meno. Abbiamo veduto la non riuscita dei tentativi fatti, onde dimostrare la esistenza di un diretto e stretto rapporto dell'alcalinità del liquido cerebrospinale con quella del sangue: ed abbiamo visto, che manca del pari un rapporto fra essa e la velocità di formazione del liquido cerebrospinale.

Questi fatti ci spingono verso l'opinione, che il basso valore alcalimetrico del liquido cerebrospinale dipenda o da particolari condizioni influenti sul passaggio dal sangue delle sostanze basiche, ovvero dalla perdita di affinità alcaline per influenza dei centri nervosi o da ambedue le cause insieme.

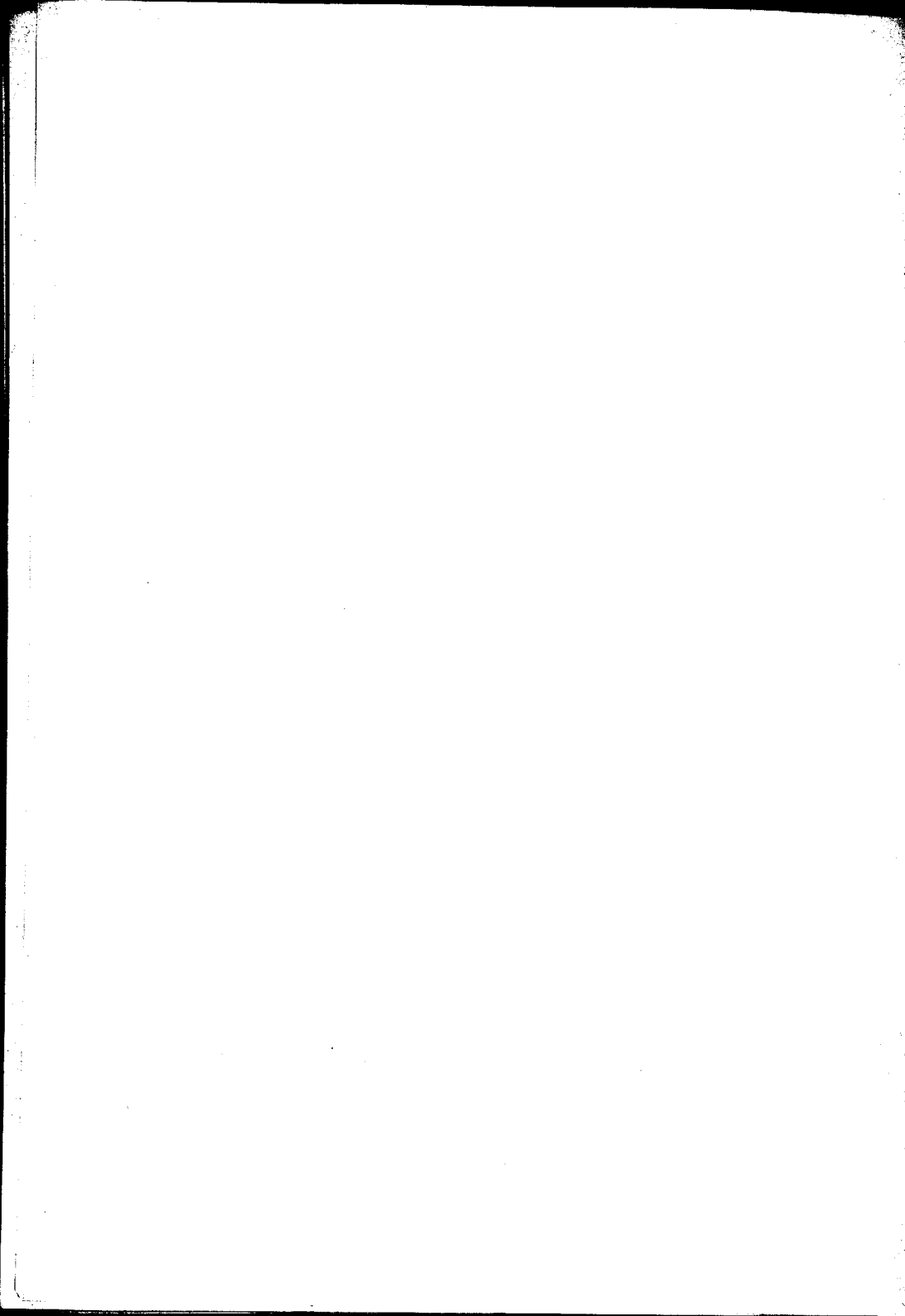
Che si debba tener conto della seconda causa, è giustificato dall'essere stato dimostrato, come la differenza fra le due alcalinità sia più sentita ne' cani curarizzati, cioè nei cani con organi centrali nervosi funzionanti, che non sia nei casi narcotizzati con la morfina, cioè nei cani con organi centrali nervosi funzionanti soltanto in parte. Significativo in questo senso è anche il fatto, che nei cani curarizzati l'alcalinità va diminuendo progressivamente e il contrario succede nei cani morfizzati: nello stesso senso depono l'esperienza LVII, che concorda poi coi risultati delle ricerche comparative fra l'alcalinità del liquido cerebrospinale raccolto dai cani il mattino e la sera.

La perdita delle affinità alcaline avviene forse per passaggio di sostanze alcaline dal liquido negli elementi nervosi, forse per passaggio da questi nel primo di materiali acidi. Per la esiguità dei carbonati e dei fosfati, contenuti nel liquido cerebrospinale, e così pure delle sostanze organiche, esiguità, la quale costituisce un grande ostacolo all'analisi, il quesito non è stato ancora da me risolto. Comunque quella perdita, nella sua qualità di un fatto dimostrato, assume una certa importanza dal lato delle nostre cognizioni sul ricambio nei centri nervosi. Infatti almeno a mio modo di vedere essa costituisce forse il primo contributo di qualche valore alla questione lungamente dibattuta sullo sviluppo per effetto dell'attività fisiologica di materie acide nella sostanza nervosa.

Come è noto, tale questione ha avuto origine dall'osservazione del v. Bibra sulla reazione dell'estratto acquoso del cervello, da lui trovata acida, e da quello dello Schultze sulla reazione dell'organo elettrico della torpedine. Malgrado i contributi del Funke, del Du Bois-Reymond, dell'Heidenhain, del Liebreich, del Gschleiden, del Ranke, del Moleschott, del Weyl, del Marcuse, del Turner la questione non è ancora risolta: nè lo poteva essere da esperienze, eseguite sugli organi nervosi estratti e quindi in preda a processi di alterazione. Meglio accettabili sono i risultati delle indagini del Röhmann alla Stazione Zoologica di Napoli (1). Egli ha iniettata la fucsina acida nella torpedine viva, ed ha studiato il colore, che andava prendendo l'organo elettrico: questo era scolorito, se a riposo, rosa o fior di pesco, se eccitato. La fucsina si

(1) F. RÖHMANN. — *Ueber den Stoffumsatz in dem thätigen elektrischen Organ des Zitterrochen*. Arch. f. Anal. und Physiol. 1893, pag. 123.

scolora nel mezzo alcalino, non nel mezzo aci'o. Le ingegnose esperienze del Röhmann, dalle quali egli ha indotto prodursi negli organi nervosi durante l'attività piccola quantità di sostanza acida, non erano tuttavia applicabili agli organi nervosi degli animali superiori. È a rimarcare però, che i risultati delle stesse coincidono con quelli, a cui mi hanno condotto le ricerche suesposte sull'alcalinità del liquido cerebro-spinale del cane.



## PARTE II.

### Ricerche intorno all'esistenza di una ossidasi nel liquido cerebrospinale

I lavori del Bertrand, del Boutroux, del Bourquelot, dell'Abelous e del Biarnés, dello Spitzer, dell'Jacoby e di molti altri (1) hanno dimostrato l'esistenza delle ossidasi in un gran numero di vegetali ed in parecchi animali inferiori e superiori.

Le esperienze del Jaquet (2) hanno condotto alla conclusione, che i processi ossidativi nell'organismo animale sono soggetti

(1) Cito a preferenza quegli autori, i cui lavori mi servirono di guida nelle presenti ricerche.

G. BERTRAND. — *Sur la laccase et sur le pouvoir oxydant de cette diastase.* C. R. CXX p. 266.

G. BERTRAND. — *Sur la recherche et la présence de la laccase dans les végétaux.* C. R. CXXI p. 166.

L. BOUTROUX. — *Sur les causes, qui produisent la couleur du pain bis.* C. R. CXX p. 934.

E. BOURQUELOT et G. BERTRAND. — *La laccase dans les champignons.* C. R. CXXI e CXXIII.

E. BOURQUELOT. — *Influence de la réaction du milieu sur l'activité du ferment oxydant des champignons.* C. R. CXXIII p. 260.

L. LINDET. — *Sur l'oxydation du tannin de la pomme à citre.* C. R. CXX p. 370.

ABELOUS et BIARNÉS. — *Sur la présence d'une oxydase chez les mammifères.* Sem. Med. 1897. p. 104.

A. GIRARD. — *Note sur l'oxydation de l'acide pyrogallique.* C. R. LXIX. pag. 865.

PH. DE CIERMONT e P. CHAUTARD. — *De l'oxydation du pyrogallol en présence de la gomme arabique.* C. R. XCIV. p. 1254.

W. SPITZER. — *Die Bedeutung gewisser Nucleoproteide für die Oxydative Leistung der Zelle.* Arch. für die ges. Physiol. LXVII. p. 615.

M. JACOBY. — *Ueber die Oxydationsfermente der Leber.* Virchow's Archiv CLXII. p. 235.

(2) A. JAQUET. — *Ueber die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben.* Arch. f. exper. Path. und Pharmak. XXIX.

all'influenza degli enzimi, e ciò, com'è noto, per il fatto, che essi si effettuano anche per l'intervento di tessuti animali già morti, triturati, congelati, avvelenati con acido fenico o con chinino, mentre cessano, quando i tessuti siano sottoposti a bollitura.

La sospensione nelle funzioni dei centri nervosi, che segue rapidamente all'anemizzazione dei medesimi (esperienza dello *Stenson*, allacciatura bilaterale delle carotidi e vertebrali) ed il ricomparire di esse dopo la ripresa della irrorazione arteriosa mostrano, che la presenza di ossigeno in una certa quantità è necessaria per la vita delle cellule nervose: forse questa è l'effetto di continue ossidazioni.

È a ritenere col *Bunge* (1), che l'alcalinità possa essere una condizione molto favorevole per le ossidazioni nei tessuti.

In tale caso male si accorderebbe col bisogno d'ossigeno dei centri nervosi la scarsa alcalinità del liquido cerebrospinale, che in alcune parti ne è ad intimo contatto; alcalinità, che è appena la metà e spesso anche meno di quella del sangue, come è stato dimostrato nelle antecedenti ricerche. Non si può opporre che il liquido non prenda parte ai processi chimici degli elementi nervosi cerebro-spinali: depongono in senso contrario la rapida anestesia, che segue alle iniezioni di cocaina nel cavo spinale, le rapide alterazioni, ottenute col portare nel cavo subaracnoideo alcune tossine.

Fu in considerazione del contrasto suaccennato e in base alla nozione di quanto è stato esposto sopra circa le ossidasi, che mi sentii indotto a ricercare, se nel liquido cerebrospinale esistesse un enzima atto ad agevolare le ossidazioni.

Devo dire, che a ciò mi spinse anche l'aver veduto spesso gli animali assoggettati alla fistola cefalorachidiana e a cui a lungo si era sottratto il liquido, uscire dal sonno morfinitico o scurarizzarsi senza entrare in quello stato di agitazione, che si sarebbe aspettato. La quale cosa si accordava fino ad un certo punto colla antica osservazione del *Magendie*, che la volpe feroce dopo l'evacuazione del liquido era diventata mansueta e col dato clinico recente della quiete invadente in alcune forme di ipereccitazione nervosa dopo la paracentesi della rachide.

(1) Cfr. G. BUNGE. — *Trattato di chimica fisiologica*. p. 228.

La prima prova istituita è stata quella colla resina di guaiaco. Preparata una soluzione alcoolica di essa, allungata leggermente con acqua distillata, ho mescolato (3 Giugno 1900) quantità uguali della tintura e di liquido cerebrospinale, raccolto da un cane di 5 chilogrammi, morfinizzato. La miscela dopo pochi minuti era passata da un colore giallo sporeo ad un colore azzurro. Facendo la miscela anzichè col liquido cerebrospinale naturale, con liquido precedentemente bollito per due minuti, la miscela non assunse la tinta azzurra, bensì un colore verdastro.

Risultati concordi diedero reiterati esperimenti con uguale tecnica.

Adoperando liquido cerebrospinale di bue, la reazione è stata molto meno evidente: poco più quella avuta dal vitello.

Qualche giorno dopo, con liquido cerebrospinale raccolto da un cane, ucciso per dissanguamento, ho trattata una soluzione acquosa di acido pirogallico, leggermente acidificata con qualche goccia di una soluzione al centesimo normale di acido solforico. Dopo dodici ore nella miscela si vedeva un leggero precipitato cristallino, che raccolto su di un filtro si è sciolto in alcool, colorandolo in giallo.

Questo alcool ha reagito in rosso e poi in bruno, trattato con una soluzione di cloruro d'oro: trattato con poca ammoniaca, si è colorato in azzurro violetto e con maggior quantità in giallo ranciato: lo stesso con una soluzione di soda.

Con l'acqua di barite si è avuta una colorazione bleu transitoria. Queste sono le reazioni, secondo Aimé Girard, caratteristiche della purpurogallina, prodotto di ossidazione dell'acido pirogallico.

Uguale comportamento ha avuto il liquido cerebrospinale del vitello e quello di altri cani.

Mescolando il liquido con una soluzione di acido gallico, si è avuta una colorazione bruna: con una soluzione acquosa di idrochinone si è avuta colorazione rosa sempre più oscura: con ortotolidina si è avuto un precipitato tendente al rosa-violetto, solubile in etere. Col guaiacol, col carvacrol, con la xildina si sono avute reazioni indecise.

Bastano, ad ogni modo le precedenti, io credo, per dimostrare nel liquido cerebrospinale un'attitudine ossidante.

Onde meglio determinarne la causa e per riconoscere, se si trattasse di un fermento, ho aggiunto 10 cc. di liquido cerebro-

spinale del vitello 20 cc. di alcool assoluto, versandolo su quelli a poco a poco.

Dopo 20 ore ho raccolto un sottile precipitato fiocoso sopra un filtro: l'ho lavato con alcool e l'ho sciolto in un menstruo contenente su 100 gr. di soluzione  $\frac{N}{50}$  di soda gr. 0,3 di cloruro di sodio.

Con questa soluzione ho fatto le prove dell'acido pirogallico e gallico, dell'idrochinone, ecc. ed ho avuti risultati positivi.

Sebbene anche con ciò non possa dirsi dimostrata l'esistenza di un fermento vero e proprio ossidante, crederei di poterla ritenere almeno come probabile, ed a quello attribuirei il nome di *cerebrospinasi*.

Dopo ottenuti questi risultati ho cercato di riconoscere, se la cerebrospinasi esercita un'azione anche sul glucosio. Ho mescolato a 5 gr. di una soluzione di glucosio 5-10 cc. di liquido cerebrospinale e la miscela ho messo alla temperatura costante di 38° c. per 14-18 ore. Ad uguale quantità della soluzione di glucosio ho aggiunto in un altro recipiente 5-10 cc. di acqua distillata, e questa miscela ho lasciato pure per egual tempo a 38° C.

Ho poi mescolato a 5 gr. della soluzione di glucosio 5-10 cc. di liquido cerebrospinale precedentemente bollito, e anche questa miscela è rimasta per 14-18 ore a 38° C.

Ho trovato sempre nella prima miscela una quantità di glucosio minore che nelle altre due.

Ecco i dati relativi:

I. 5 gr. soluzione di glucosio + 10 cc. H<sub>2</sub>O

*Glucosio* = 2.136 ‰.

5 gr. soluzione di glucosio + cc. liquido cerebrospinale di vitello bollito.

*Glucosio* = 2.100 ‰.

5 gr. soluzione di glucosio + 10 cc. liquido cerebrospinale di vitello normale.

*Glucosio* = 1.780 ‰.

II. 5 gr. soluzione di glucosio + 10 cc. H<sub>2</sub>O

*Glucosio* = 1.960 ‰.

5 gr. soluzione di glucosio + 7 cc. liquido cerebrospinale di vitello normale.

*Glucosio* = 1.572 ‰.

III. 10 gr. di soluzione di glucosio + 5 cc. H<sub>2</sub>O

*Glucosio* = 1, 020 ‰

10 gr. di soluzione di glucosio + 5 cc. liquido cerebrospinale di cane bollito.

*Glucosio* = 1, 120 ‰

10 gr. di soluzione di glucosio + 5 cc. di liquido cerebrospinale di cane normale.

*Glucosio* = 0, 670 ‰

IV. 5 gr. di soluzione di glucosio = 5 cc. H<sub>2</sub>O.

*Glucosio* = 1, 091 ‰

5 gr. di soluzione di glucosio + fermento precipitato e ridisciolto.

*Glucosio* = 0, 841 ‰

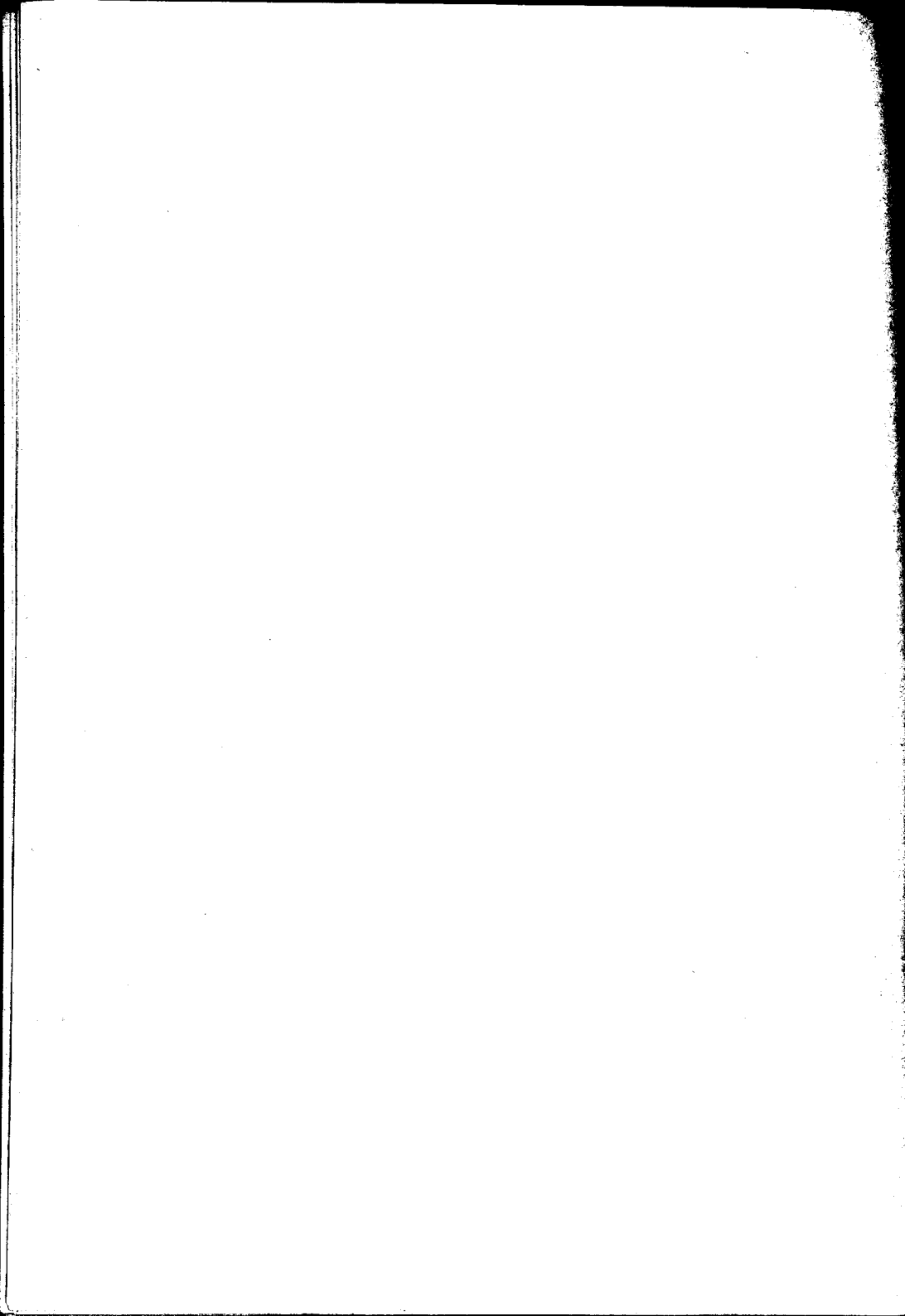
Ho anche osservato, che, mentre il liquido cerebrospinale raccolto dall'animale ucciso riduce il liquido del Fehling, il liquido cerebrospinale, che sia lasciato alcune ore alla temperatura di 38°, non ha più alcuna proprietà riducente (1).

Queste osservazioni potrebbero spiegare il motivo, per cui dal liquido cerebrospinale non si siano ottenute tutte le reazioni del glucosio (2). È lecito dubitare, che invece si trovino prodotti dell'ossidazione di esso, forse l'acido glicuronico.

(1) Una diminuzione del potere riducente del liquido cerebrospinale dopo la morte è stata notata anche dal Nawratzki (*Arch. f. An. und Physiol.* 1897): egli la ha attribuita all'azione glicolitica del sangue.

(2) HALLIBERTON, CAVAZZANI ed altri.

Secondo Nawratzki il liquido cerebrospinale del vitello contiene tipico glucosio. (*Riduzione, rotazione a destra, formazione di fenilglucosazon.* Vedi *Parte V.*)



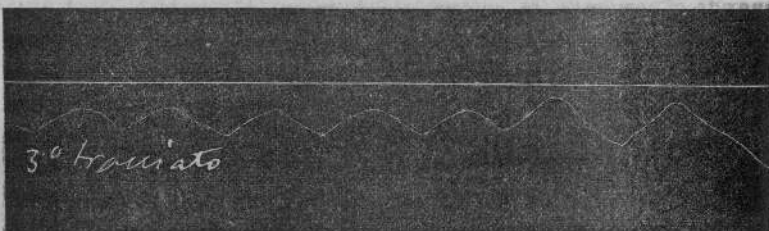
PARTE III.

**Intorno alle modificazioni della pressione del liquido cerebrospinale e del suo efflusso dalla fistola cefalorachidiana in alcune condizioni sperimentali.**

Nel corso delle ricerche sull'alcalinità del liquido cerebrospinale, ho eseguite anche delle osservazioni sulla pressione e sull'efflusso di quello: ed in continuazione alla esposizione dei risultati delle prime indagini, mi sembra opportuno dar luogo alla pubblicazione delle cose più importanti raccolte sotto questo altro punto di vista, riservandomi ad altro momento una interpretazione definitiva.

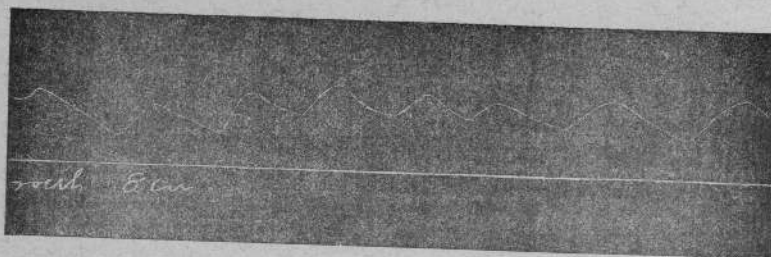
La pressione del liquido cerebrospinale presenta delle oscillazioni piccole in rapporto col polso arterioso, maggiori in rapporto colla respirazione: il Knoll, che le ha studiate, ha corredata la sua memoria con tracciati, in alcuni dei quali l'ampiezza delle curve ricorda quelle di un tracciato di respirazione

A conferma dei dati del Knoll riproduco due tracciati della pressione, da me raccolti, raccordando la cannula della fistola cefalorachidiana con un piccolo tamburino di Marey, appositamente costruito.



TRACCIATO 1.°

Raccolto da un cane leggermente morfinizzato.



TRACCIATO 2.°

Raccolto da un cane, operato di fistola cefalorachidiana fino dal giorno precedente, e nel quale l'azione dell'ipnotico (morfina) erasi già dileguata.

La linea discendente corrisponde all'atto inspiratorio, l'ascendente a quello espiratorio.

La estensione di queste curve di per sè sembra dover confermare la veduta del Knoll, il quale le ritiene di origine venosa e le ascrive ad un alterno stato di pienezza e di relativa vacuità delle vene nel canale spinale.

Non in tutti gli animali, per quanto io ho osservato, si ottengono tracciati così marcati: in molti le oscillazioni sono poco sentite: si possono però esagerare ad arte, facendo ritmiche compressioni sul ventre, secondando la espirazione.

La ritmica compressione espiratoria, oltre che sulle oscillazioni della pressione, influisce sull'efflusso del liquido cerebrospinale, quando la cannula per la fistola sia liberamente aperta.

L'efflusso si esagera nei primi momenti, ma poi rallenta, e quando si sospenda la compressione, spesso si arresta per alcuni minuti: la quale cosa mi pare confermi sempre più l'asserzione, che le onde pressorie hanno ragione in mutamenti volumetrici dei vasi, non in mutamenti quantitativi del liquido.

Riporterò in appoggio qualche esperienza, fra le molte eseguite.

5 Febbraio 1900. — Cane di Kg. 6 curarizzato: respirazione artificiale. Dieci minuti dopo istituita la fistola cefalorachidiana escono di minuto in minuto 3-4-3-4-2-2 gocce. Facendo la compressione toracoaddominale espiratoria, escono di minuto in minuto 8-7-5-5-2-1-4-2 gocce: e sospendendo la compressione 0-4-1-0-0-0-0-0 gocce.

8 Febbraio 1900. — Cane di Kg. 5 curarizzato: respirazione artificiale. Otto minuti dopo istituita la fistola escono di minuto minuto in 1-1-1 gocce. Colla compressione toracoaddominale espiratoria ne escono 3-3-2-3-4-3, e cessata questa 0-0-0-0-0: riprendendola, 3-5-1-0 gocce.

21 Marzo 1900. — Cane di Kg. 4 morfinizzato, respirazione naturale: 30 minuti dopo l'istituzione della fistola escono di minuto in minuto 1-1-2-2-1-2 gocce. Facendo la compressione toracoaddominale, escono 11-7-11-10 gocce e sospesa quella 0-0-0-0-0 gocce.

Maggiore interesse hanno alcuni esperimenti, in cui si è osservato il deflusso durante la sospensione degli atti respiratori, nell'asfissia: e ciò perchè essi si collegano colla questione, se i vasi cerebrospinali in questo stato si restringono o no.

20 Gennaio 1900. — Cane di Kg. 8 curarizzato: La fistola cefalorachidiana è stata istituita alle ore 3.12' pom.

Alle ore 4. 13' escono due gocce

» » 4. 14' » due »

» » 4. 15' » due »

» » 4. 16' » due »

Alle ore 4.17' si sospende la respirazione. Nessuna goccia.

Alle ore 4. 18' nessuna goccia

» » 4. 19' esce una goccia

» » 4. 20' » una »

» » 4. 21' escono undici gocce

» » 4. 22' » undici »

» » 4. 23' » sette »

» » 4. 24' » quattro »

» » 4. 25' » tre »

» » 4. 26' » due »

» » 4. 27' » quattro »

» » 4. 38' » una »

Con la paralisi cardiaca cessa l'efflusso.

23 Gennaio 1900. — Cane di Kg. 18 curarizzato. La fistola è istituita alle 3. 30' pom.

Alle ore 5. 14' escono due gocce  
» » 5. 15' » due »  
» » 5. 16' » tre »  
» » 5. 17' » due »

Alle 5. 18' si sospende la respirazione artificiale. Nessuna goccia.

Alle ore 5. 19' nessuna goccia  
» » 5. 20' nessuna goccia  
» » 5. 21' una goccia.  
» » 5. 22' sette gocce  
» » 5. 23' tre gocce  
» » 5. 24' quattro gocce  
» » 5. 25' due gocce  
» » 5. 26' due gocce.

Con la paralisi cardiaca cessa l'efflusso. La sospensione dell'efflusso nei primi minuti dell'asfissia è da attribuire, a mio avviso, ad una costrizione dei vasi cerebrospinali, come la ripresa lo è ad una successiva dilatazione. Con ciò s'accorda anche un altro esperimento, in cui invece dell'efflusso si tenne calcolo della pressione del liquido cerebrospinale.

28 Febbraio 1900. — In un cane del peso di Kg. 4. 500 alle ore 4. 54' pom. la pressione del liquido cerebrospinale è di 18 mm. d'acqua, stazionaria. Sospesa la respirazione (cane curarizzato) dopo 15" la pressione è scesa a soli 5 mm.; dopo altri 15" è scesa a 4 mm., dopo altri 15" a 3 mm. Dopo 40" è a 4 mm., e dopo altri 20" ascende rapidamente a 15 mm., poi a 19 mm. Trascorsi 2. 35" dall'inizio dell'asfissia, la pressione è a 22 mm., ove si mantiene con oscillazioni di qualche mm.

Per la rapidità, con cui si inizia e poi cessa l'abbassamento della pressione all'istituirsi dell'asfissia, per il fatto sopradescritto, che dopo una sospensione nell'efflusso del liquido cerebrospinale nel tempo corrispondente all'aumento della pressione si ha uno sgorge abbondante di liquido, noi propendiamo, com'è detto sopra, per un fenomeno vasomotorio, dividendo con ciò l'opinione del Falkenheim e del Naunyn, di Henry Percy Dean e di A. Cavazzani, che i vasi cerebrospinali rispondono nei primi momenti all'asfissia con una costrizione. Qui devo poi far conoscere, che nelle esperienze del 20 e 23 Gennaio erano stati preventivamente recisi i vagosimpatici da am-

bedue i lati. Perciò i risultati s'accordano con quelli di A. Cavazzani anche nel senso, che la costrizione vasale descritta non si effettua per l'intermezzo di fibre vasomotrici contenute nei vago-simpatici.

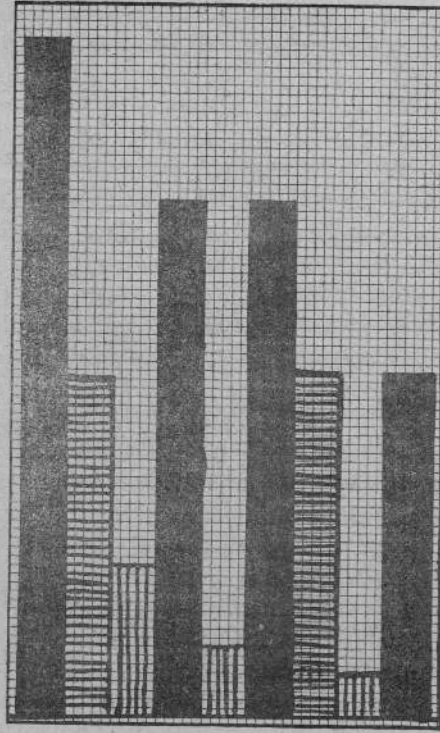
Il largo campo di studio concernente i rapporti tra le azioni nervose e la formazione del liquido cerebrospinale, desunta dall'efflusso del medesimo per la fistola cefalorachidiana, è stato da me per ora appena esplorato. Credo tuttavia prezioso dell'opera di esporre i primi risultati ottenuti.

La mia attenzione si è rivolta agli effetti, che potesse avere la stimolazione del moncone centrale del vago-simpatico: ciò perchè in ricerche precedenti, eseguite nel Laboratorio dello Stefani, mi era riuscito di dimostrare nel simpatico cervicale del coniglio l'esistenza di fibre vasomotrici pel cervello.

La tecnica in queste ricerche è stata semplicissima. Istituita la fistola, si isolavano i vago-simpatici al collo, e in un determinato punto si recidevano: sui monconi centrali si applicavano gli elettrodi in congiunzione con due apparecchi di induzione alla Dubois-Reymond, e al momento opportuno si faceva passare per l'uno o per l'altro una corrente di determinata intensità. I cani erano curarizzati: una sola volta si operò sul cane narcotizzato colla morfina.

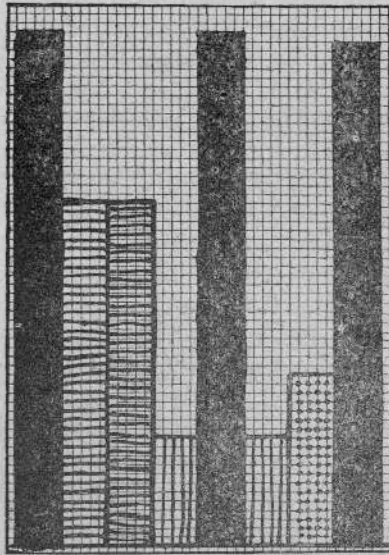
In sette esperienze si è ottenuto costantemente questo risultato: la stimolazione con correnti di media intensità del moncone centrale dell'uno o dell'altro dei nervi vaghi del cane è seguita da una diminuzione o dall'arresto dell'efflusso del liquido cerebrospinale: la cessazione dello stimolo elettrico è seguita da ripresa dell'efflusso, il quale ritorna per lo più alle proporzioni primitive.

Questo risultato apparisce evidente dalla presentazione grafica di tre fra le esperienze eseguite: le colonne rappresentano le quantità, in centigrammi di liquido, che in un minuto effluivano dalla fistola. Le colonne tutte nere rappresentano l'efflusso in condizioni, diciamo così, normali: quelle lineate in senso orizzontale indicano l'efflusso immediatamente dopo la recisione dei vaghi — infine quelle lineate in senso verticale rappresentano l'efflusso durante la stimolazione dei vaghi.



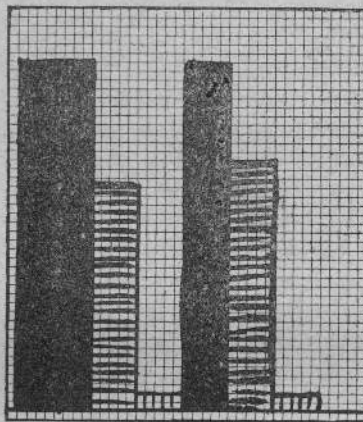
ESPERIENZA I.

Cane di 15 Kg., curarizzato. Distanza dei rocchetti durante la eccitazione dei vago simpatici 8 cm. Durata della stimolazione 2'.



ESPERIENZA II.

Cane di 8 Kg., curarizzato. Il resto come sopra.



ESPERIENZA III.

Cane di 8 Kg., curarizzato. Il resto come sopra.

In un'altra esperienza si sono avuti i risultati seguenti:

Cane di 18 Kg., curarizzato. Fistola istituita alle ore 3.30' pom.

Alle ore 3. 59' escono tre gocce

» » 4. 0' » due »

» » 4. 1' » tre »

» » 4. 2' » due »

Stimolazione elettrica del moncone centrale del vago destro, distanza dei rocchetti 12 cm.

Alle ore 4. 3' esce una goccia

» » 4. 4' escono due gocce

» » 4. 5' esce una goccia

Cessa la stimolazione.

Alle ore 4. 6' escono due gocce

» » 4. 7' » due »

Dalle ore 4. 12' alle 4. 16' escono regolarmente tre gocce al minuto.

Fra le 4. 17' e le 4. 19' si fa la stimolazione con corrente più forte (7 cm. di distanza). Esce una sola goccia. Sospesa la eccitazione, il gemizio non ricompare che dopo altri due minuti. Si contano allora 3-2-3-4 gocce al minuto.

Lo stesso effetto con la stimolazione del moncone centrale del vago di sinistra, già precedentemente reciso.

Anche nelle altre esperienze è stato notato spesso un certo ritardo nella ripresa del gemizio dopo cessata la stimolazione dei vaghi.

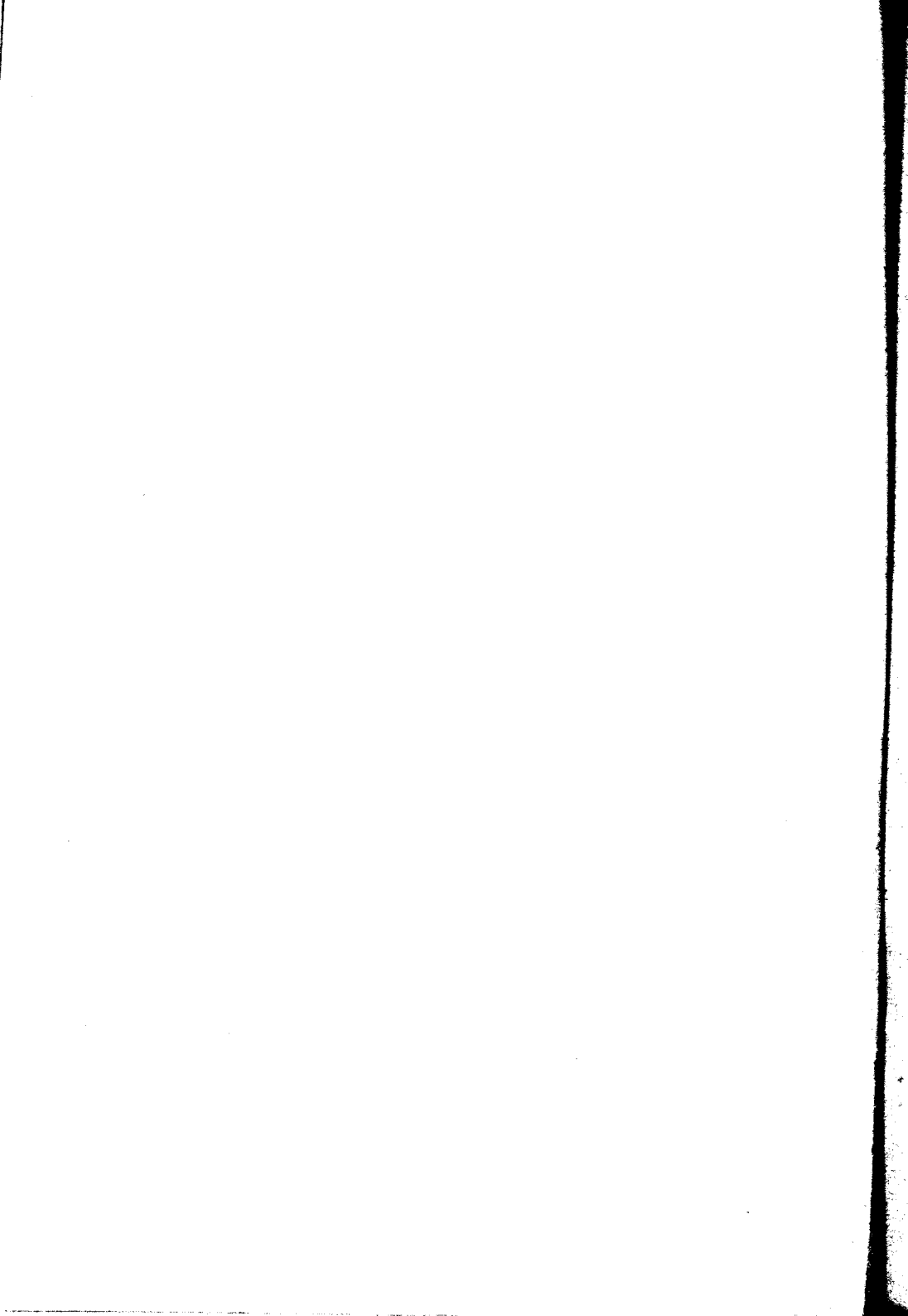
Il cane narcotizzato con morfina ha dati uguali risultati.

A questo punto mi parve necessario di verificare, se durante la stimolazione del vago potesse effettuarsi un più rapido assorbimento del liquido cerebrospinale.

Ho messo a tale scopo in rapporto con la cannula per la fistola una burretta graduata contenente soluzione isotonica a 38° C. e, aperto il rubinetto, ho fermata la burretta ad una tale altezza, che non avvenisse riassorbimento, e quindi il livello restasse costante. Ho segnato questo *punto nullo*. Successivamente ho innalzato di 2 cm. la burretta e ho determinato il tempo necessario, perchè il livello del liquido tornasse al punto nullo. In tre riprese questo tempo è stato di 1' 10", di 1' 44", di 1' 38". Ripetendo l'esperienza con una forte eccitazione del vago destro o sinistro, il ritorno al punto nullo si è effettuato in 2' 3" una volta, in 3' un'altra volta.

In un altro animale, dopo recisi i vagosimpatici, ho determinato, che con una pressione di 20 mm. d'acqua in 5 minuti si riassorbivano 0.8 - 0.4 - 0.6 cc. della soluzione isotonica. Sotto la stimolazione elettrica l'assorbimento cessava.

Tutto ciò fa credere dunque, che durante la stimolazione dei vagosimpatici (monconi centrali) non si accelera punto il riassorbimento del liquido cerebrospinale. La sospensione quindi dell'efflusso e la diminuzione della pressione è logico ritenere siano dovute ad una costrizione dei vasi cerebrospinali, a cui forse si accompagna una diminuzione nella formazione del liquido: ciò almeno si argomenterebbe dal fatto, che, cessata la stimolazione, non si osserva un aumento effettivo rispetto all'ordinario nell'efflusso, come dovrebbe avvenire, se la produzione non diminuisse: in questo ultimo caso col riallargarsi dei vasi sanguigni il liquido, raccolto nel frattempo, sarebbe sospinto in maggior copia verso il luogo della minore resistenza.



## PARTE IV.

### Intorno alla influenza negativa di alcuni linfagoghi sulla formazione del liquido cerebrospinale.

Ai fatti, da me osservati parecchi anni addietro relativamente alla fisiologia del liquido cerebrospinale, altri se ne sono aggiunti in questi ultimi tempi e nel corso specialmente delle precedenti esperienze, i quali tendono a indurre sempre più nella convinzione, che il liquido cerebrospinale non si deve ad una semplice trasudazione attraverso agli endoteli dei capillari e dell'aracnoide, ma piuttosto ad un processo vero e proprio di secrezione con probabilità localizzato ad elementi epiteliali.

E precisamente al mancante o tardo passaggio del ferrocianuro di potassio iniettati in circolo (1), ed all'assenza o alla presenza in piccole tracce della diastasi, fermento solubile esistente in discreta copia nel sangue (2), fatti già da tempo riconosciuti, venne ad accompagnarsi la dimostrazione, ottenuta nel mio laboratorio dal Dott. Cappelletti, che la pilocarpina, l'alcaloide eccitatore delle secrezioni, aumenta l'efflusso del liquido cerebrospinale dalla fistola cefarorachidiana, mentre l'atropina e la giusquiamina, a quella antagoniste, lo riducono e lo sopprimono (3). Ed ultimamente la relativa indipendenza del valore alcalimetrico del liquido da quella del sangue (4), ed il rapporto, sebbene ancora incompletamente studiato, dell'efflusso con una particolare innervazione (5), rendevano ognor più fondata la sopra esposta convinzione.

(1) A. und E. CAVAZZANI. — *Ueber die Circulation der Cerebrospinalflüssigkeit*. *Centralblatt für Physiol.* 1892 N. 18.

(2) E. CAVAZZANI. — *Weiteres über die Cerebrospinalflüssigkeit*. *Centralblatt für Physiol.* X. p. 145.

(3) L. CAPPELLETTI. — *L'efflusso del liquido cerebrospinale dalla fistola cefalorachidiana in condizioni normali e sotto l'influenza di alcuni farmaci*. Atti dell'Acc. di Ferrara LXXIV, 1900.

(4) V. parte I.<sup>a</sup>

(5) V. parte III.<sup>a</sup>

Ma poichè essa non corrisponde ad una generale opinione, come ne può fra le altre cose far fede l'essere tuttora nell'autorevole *Jahresbericht* dell' Hermann classificati gli studi sul liquido cerebrospinale fra quelli, che concernono i trasudati, e poichè per essere pienamente accettabile una teoria deve rispondere a tutti i quesiti collaterali, mi sono accinto ad una nuova serie di indagini atte a riconoscere, se la formazione del liquido cerebrospinale è assoggettata alla influenza, che i cosiddetti linfagoghi si ritiene spieghino sulla genesi della linfa in altre regioni del corpo.

Si sa, per le esperienze dell' Heidenhain, che alla introduzione nel circolo sanguigno di alcune sostanze vien dietro un aumento nella corrente linfatica del dotto toracico.

L' Heidenhain ha attribuito questo fenomeno ad un accrescimento nella formazione della linfa in genere, ed ha chiamato col nome di linfagoghi il gruppo di quelle sostanze, fra cui si annoverano il peptone, l'estratto di testa di sanguisuga e di muscoli di gambero, il glucosio, il cloruro e l'ioduro di sodio, ecc.

Recentemente, per opera principalmente dell' Asher e del Barbèra si è cercato di interpretare in un modo alquanto diverso il fenomeno descritto dall' Heidenhain: ma a quanto sembra i concetti di questo fisiologo non sono stati ancora scossi del tutto (1).

Nelle sue esperienze l' Asher (2) ha già veduta qualche differenza tra gli effetti delle iniezioni di qualche linfagogo sulla linfa e sui liquidi delle cavità sierose, così da fargli asserire, che non vi è somiglianza funzionale fra essi.

Tuttavia, non essendo state fatte metodiche e quantitative ricerche sul liquido cerebrospinale, ho creduto opportuno di istituirle da parte mia.

Non descriverò i particolari della tecnica seguita: mi limiterò a dire, che ho sperimentato sui cani leggermente morfinizzati e operati di fistola cefalorachidiana.

(1) Cfr. L. ASHER und A. G. BARBÈRA. — *Unters. über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe.* Zeitsch. f. Biol. XXXVI, 2, p. 154 e *Vierter Intern. Physiologen Congress in Cambridge.* Centralbl. für Physiol. 1898 n. 14.

(2) L. ASHER. — *Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe.* Zeitsch. f. Biol. XXXVII, p. 261.

Dopo un primo periodo di osservazione, che serviva a stabilire la velocità media d'efflusso del liquido dalla cannula, si praticava la iniezione della sostanza a studiare per la vena safena stessa, che aveva servito per la iniezione di morfina. Successivamente si raccoglieva per unità di tempo prestabilite il liquido cerebrospinale e si pesava regolarmente per aver dati di confronto con la velocità di efflusso normale.

Come ha già fatto notare il Cappelletti, nel corso dell'esperienza colla fistola cefaloraachidiana si nota di solito un progressivo rallentamento nell'efflusso. Questa circostanza era nel caso mio da considerarsi relativamente favorevole, perchè con una tendenza alla diminuzione ogni azione contraria si sarebbe facilmente palesata.

Ecco ora in particolare i risultati delle singole esperienze, che si è ritenuto inutile render più numerose dati i risultati concordi, che esse hanno avuto.

#### A. -- Ricerche coi linfagoghi della prima serie (Heidenhain).

*Peptone.* — 1. Piccolo cane bulldog, bastardo, del peso di Cg. 4.620. Alle ore 10 ant. del 29. 1.1901 rievve per iniezione endovenosa gr. 0.019 di cloridrato di morfina. Alle ore 10.16 riesce istituita la fistola cefaloraachidiana. La velocità d'efflusso è la seguente:

10.20' — 10.35'	gr. 1.12
10.35' — 10.50'	» 0.48
10.50' — 11. 5'	» 0.72

Si iniettano alle 11.5' gr. 1.40 di peptone secco dall'albumina (Merk). Per 10' non esce liquido. Fino alle ore 11.50' si raccolgono gr. 0.42 di liquido. Dalle 11.50' alle 12.20' se ne raccolgono gr. 1.12; dalle 12.20' alle 12.40' gr. 0.25 e dalle 12.40' alle 1.20' pom. gr. 0.64.

Riassumendo, si è avuto:

in 45' prima dell'iniezione	gr. 2.32
in 45' dopo l'iniezione	» 0.42
in 50' successivamente ancora	» 1.37
in 40' » » »	» 0.63

II. Cane braccio, bastardo, del peso di Cg. 8.000. Alle ore 2.30' pom. del 5.2.1901 riceve per iniezione endovenosa gr. 0.06 di morfina. Alle ore 2.50' riesce istituita la fistola cefalorachidiana. La velocità d'efflusso è la seguente:

2.55' — 3.10' gr. 0.91  
3.10' — 3.25' » 1.14  
3.25' — 3.40' » 0.40

Alle ore 3.40' si iniettano gr. 3 di peptone puro scolti in 30 gr. d'acqua distillata a 37°. Il gemizio cessa fino alle 3.48': poi riprende. La velocità d'efflusso è la seguente:

3.40' — 3.55' gr. 0.48  
3.55' — 4.10' » 0.43  
4.10' — 4.25' » 0.24

Se si fanno le medie, si trova per ogni quarto d'ora:  
prima dell'iniezione gr. 0.87  
dopo l'iniezione » 0.38

*Estratto di testa di sanguisuga.* — III. Piccolo cane mops del peso di Cg. 3.500.

Alle ore 2.50' del 9. 2. 1901 riceve per iniezione endovenosa gr. 0.02 di cloridrato di morfina. Alle 2.50' riesce istituita la fistola cefalorachidiana.

Il liquido si raccoglie a partire dalle ore 3.15'. La velocità è la seguente:

3.15' — 3.30' gr. 1.10  
3.30' — 3.45' » 0.90

Alle 3.45' e fino alle 3.48' si iniettano cc. 25 di estratto di testa di venti sanguisughe. Ben presto si nota un maggiore gemizio di siero sanguinolento dalla ferita alla nuca. Si fa una incisione nel padiglione dell'orecchio e si osserva, che il sangue ha perduta completamente l'attitudine a coagulare.

Intanto si continua a raccogliere il liquido, che geme fra le 3.45' e le 4.0 in quantità di gr. 0.43: nel quarto d'ora successivo non si raccolgono che due gocce: così pure nel terzo quarto d'ora.

B. — Ricerche coi linfagoghi della seconda serie (Heidenhain).

*Glucosio.* — IV. Cane bracco bastardo del peso di Cg. 17.000. Alle ore 3. 21' p. del 16. 1. 1901 riceve per iniezione endovenosa gr. 0,06 di cloridrato di morfina. Alle ore 4.10' riesce istituita la fistola cefalorachidiana.

Il liquido comincia ad essere raccolto alle ore 4.20'. La velocità di efflusso è la seguente:

4.20' — 4.35' gr. 1.51  
4.35' — 4.50' » 1.01

Alle ore 4.50' e fino alle 4.55' si iniettano gr. 32 di glucosio sciolto in 130 gr. di acqua a 37°. La velocità di efflusso si modifica come segue:

4.50' — 5. 5' gr. 0.48  
5' 5' — 5.20' » 0.90  
5.20' — 5.35' » 0.71

Se si fanno le medie, si trova per ogni quarto d'ora:  
prima dell'iniezione gr. 1.16  
dopo l'iniezione » 0.61

V. Cane bracco bastardo, del peso di Cg. 25.500. Alle ore 9.30' a. del 22. 1. 1901 riceve per iniezione endovenosa gr. 0.14 di cloridrato di morfina. La fistola cefalorachidiana è istituita alle ore 9. 45'.

Si comincia a raccogliere il liquido alle ore 9.50'. La velocità di efflusso è la seguente:

9.50' — 10.5' gr. 3.47  
10. 5' — 10.20' » 2.73  
10.20' — 10.35' » 1.58

Alle 10.35' e fino alle 10.38' si iniettano gr. 32 di glucosio puro sciolto in gr. 150 di acqua a 37°.

La velocità di efflusso resta considerevolmente diminuita. Infatti si raccolgono le quantità seguenti:

dalle 11.35' alle 12.35' gr. 1.08  
» 12.35' alle 12.45' » 0,50

vale a dire in un'ora meno di quanto prima si aveva in un quarto d'ora.

VI. Cane bulldog bastardo, del peso di circa 4.000 Cg., morfinizzato. La velocità di efflusso oraria media è di gr. 0.89. Si iniettano gr. 4.80 di glucosio sciolti in gr. 20 d'acqua a 38°. La velocità di efflusso si riduce a gr. 0.74 per ora.

*Cloruro e ioduro di sodio.* — VII. Cane da pastore del peso di 22 Cg. Riceve alle ore 2.58' del 6. 2. 1901 per iniezione endovenosa gr. 0.08 di cloridrato di morfina. Riesce istituita la fistola cefaloraachidiana alle ore 3.11'.

Il liquido viene raccolto a partire dalle ore 3.15' ed ha la seguente velocità di efflusso:

3.15' — 3.30' gr. 3.49  
3.30' — 3.45' » 1.75  
3.45' — 4. 0' » 3.40

Alle ore 4 e fino alle 4.4' si iniettano gr. 18.5 di cloruro di sodio puro sciolti in 50 gr. d'acqua a 38°. Breve tempo dopo si ha evacuazione dall'intestino ripetuta — contrazioni dei muscoli anali. L'efflusso si modifica come segue:

4.0' — 4.15' gr. 1.53  
4.15' — 4.30' » 1.48

Alle ore 4.30' si iniettano gr. 20 di ioduro di sodio puro e secco sciolti in 20 gr. d'acqua a 38°. L'animale si conserva in condizioni generali buone.

4.30' — 4.45' gr. 0.45  
4.45' — 5. 0' » 0.05

L'efflusso si sospende poi durevolmente.

VIII. Cane bassetto, del peso di Cg. 4.300. Riceve alle ore 3.30' p. del 7. 2. 1901. per iniezione endovenosa gr. 0.08 di cloridrato di morfina. La fistola è istituita alle ore 3.40'. Si comincia a raccogliere il liquido alle ore 3.45': la velocità di efflusso è la seguente:

3.44' — 4. gr. 1.260  
4. — 4.15' » 0.905

Alle 4.15' si iniettano per la safena in tre minuti di tempo gr. 3.25 di cloruro di sodio sciolti in gr. 15 di acqua distillata. L'iniezione sembra bene tollerata.

4.15' — 4.30' gr. 0.350

Dalle 4.30' alle 5.35' non fuoriesce più liquido: alle 5.35' si toglie la cannula e si constata l'assenza di liquido nel cavo spinale.

In alcune di queste esperienze è stato determinato il residuo solido del liquido raccolto prima e dopo della iniezione, evaporando lentamente e poi facendo la pesata con bilancia di precisione.

Nella esperienza II<sup>a</sup> si è avuto:

Residuo solido normale	0.9600 %
Residuo solido dopo l'iniezione	1.3040 %

Nell'esperienza VII<sup>a</sup> si è avuto:

Residuo solido normale	1.0400 %
Residuo solido dopo l'iniezione	1.2622 %

Nell'esperienza VIII<sup>a</sup> si è avuto:

Residuo solido normale	1.2145 %
Residuo solido dopo l'iniezione	1.4280 %

Si è dunque verificato un aumento nel residuo solido: ma un aumento ben piccolo in confronto di quello avvenuto in analoghe esperienze dell'Heidenhain (1) nella linfa (da 3.42 a 6.05 % — da 5.37 a 7.38 % c. ccc.). Per di più esso corrisponde al fatto, nelle ricerche sull'alcalinità del liquido cerebro-spinale dimostrato, che nei cani morfizzati si ha un progressivo aumento della alcalinità: nè gli possiamo attribuire valore dopo una esperienza, in cui si è riconosciuto avvenire un aumento del residuo solido indipendentemente dalla iniezione. Questa esperienza diede per il liquido cerebro-spinale estratto colla siringa al momento dell'istituzione della fistola un residuo solido di 1.0970 %, — per il liquido raccolto nel primo quarto d'ora dopo istituita la fistola di 1.1580 %, e per quello raccolto nel quarto d'ora successivo di 1.2145 %.

Per tutto ciò, l'aumento verificato credo sia trascurabile.

(1) R. HEIDENHAIN. — Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Arch. für die ges. Physiol. XLIX. p. 209.

Devo poi aggiungere, che col liquido cerebro-spinale raccolto dai cani, cui fu fatta la iniezione di glucosio, sono state trattate piccole quantità di liquido del Fehling in ebullizione. Per la scarsità del liquido cerebro-spinale si dovette rinunciare a dosature quantitative del materiale riducente contenutovi: ma sia per la evidenza della reazione in sé, sia per la lunga pratica ormai fatta dalla medesima, si è in grado di asserire, che il liquido cerebro-spinale raccolto dopo la iniezione di glucosio non riduceva quantità apprezzabilmente superiori di ossido di rame in confronto di quello raccolto prima di essa. Questo risultato concorda con quello del Weyert, (1) il quale trovò sia nel liquido cerebro-spinale come nell'umor acqueo percentuali minime o tracce di glucosio dopo iniezioni di grandi quantità di esso; mi sembra però anche più dimostrativo, dato il metodo applicato della fistola, che poteva forse favorire il passaggio dello zucchero dai vasi nello spazio subaracnoideo.

Ricorderò, che per le osservazioni del Nasse, dell'Heidenhain e dello stesso Weyert è stabilito, che subito dopo l'iniezione di glucosio nelle vene la linfa ne contiene quantità proporzionalmente e bene spesso notevolmente superiori al sangue.

Riassumendo, in seguito alla iniezione endovenosa dei cosiddetti linfagoghi non si è veduto aumento nell'efflusso del liquido cerebrospinale dalla fistola: non si è avuto che un aumento, trascurabile nel residuo solido, non si è effettuato passaggio di glucosio, almeno in quantità apprezzabile: si è verificato dunque tutto il contrario di quanto succede per la linfa.

In base a questi fatti ed a quelli precedentemente riconosciuti (2) mi sembra sempre più difficilmente regga il concetto, secondo il quale il liquido cerebrospinale si forma per meccanica filtrazione dai vasi, e sia più opportuno considerarlo come un prodotto di secrezione vera e propria, probabilmente localizzata ad elementi epiteliali.

(1) F. WEYERT. — *Vertheilung des dem Blute zugeführten Zuckers auf einige Körpersäfte*. Inaug. Diss. Dorpat. 1890.

(2) Fra questi potrebbe annoverarsi anche la osservazione di G. Ascoli e P. Sciaudone, fatta nella Clinica del Maragliano, che il liquido raccolto dalla rachide ha un comportamento crioscopico diverso da quello del plasma sanguigno, vale a dire un punto di congelamento di  $-0.47^{\circ}$  e  $-0.48^{\circ}$ , mentre quello del sangue oscilla fra  $-0.51^{\circ}$  e  $-0.60^{\circ}$  (Cfr. *Sulla genesi dei versamenti nella cavità sierose*. La Clin. Med. It. XXXVIII. 1899. N. 7.)

## PARTE V.

### Rivista storico-critica degli studi fisiologici sul liquido cerebrospinale.

Ad un sommario bibliografico, con cui avrei potuto corredare le precedenti memorie, ho preferito una esposizione succinta di quanto è stato fatto di principale intorno alla fisiologia del liquido cerebrospinale per la considerazione, che oggi è su questa vivamente richiamata l'attenzione per opera dei patologi e dei chirurghi, e perchè delle cognizioni, relativamente scarse, sugli usi del liquido stesso due sole volte, per quanto io sappia, è stata fatta una sintesi da fisiologi: la prima come abbozzo, elaborato però con la ricchezza di idee, e colla versatilità nel discutere, che gli era propria, da Filippo Lussana (1); la seconda con la chiarezza e l'accuratezza sua da maestro, da Carlo Richet (2).

Il Lussana scriveva vent'anni fa, ancora sotto l'impressione dei dibattiti intorno agli effetti dello svuotamento del liquido, sui curiosi disordini nel movimento, notati dal Magendie e studiati dal Lemoigne, dal Bernard, dal Longuet, dallo Schiff.

Il Richet scriveva quattro anni addietro, dopochè in seguito ai tentativi pletismografici del Picqu, del Chelius, ma soprattutto a quelli memorabili del Mosso, avendo le ricerche sul volume e sui movimenti del cervello assunto un'importanza considerevole, furono per opera di molti, ma principalmente del Sée studiati i rapporti anatomici, di A. Key e Retzius, del Falkenheim e del Naunyn, di A. ed E. Cavazzani i fenomeni della circolazione, del Bochefontaine, del Quinke, dello Schulten, del Knoll, dell'Adamkiewicz, del Cybulski e di altri le particolarità relative alla pressione, del Frank e dell'Albert quelle relative al movimento, del Paulet, del Toison, del Lenoble e di E. Cavazzani alcune proprietà chimiche di questo umore.

(1) F. LUSSANA. — *Fisiologia umana*. Padova, 1879. Parte III.

(2) CH. RICHEL. — *Dictionnaire de Physiologie*. Paris 1897. Art. Cerveau.

Nel leggere una dopo l'altra le sintesi dei due fisiologi citati si prova una grande impressione corrispondente al notevole progresso, che anche in questo campo la fisiologia ha fatto negli ultimi anni.

Benchè del liquido cerebrospinale abbia parlato già il Cotugno (1) fino dal 1764, e qualche anno di poi ne parlasse a Parma Francesco Gennari (2), il liquido interessò i fisiologi soltanto sessant'anni circa più tardi, e precisamente nel 1825.

Potrebbe far meraviglia, che così tardi in via assoluta e tanto tempo dopo le osservazioni del Cotugno e del Gennari siano state iniziate le ricerche dai fisiologi. Ciò deve attribuirsi, a mio modo di vedere, al fatto, che quegli autori se ne occuparono più di tutto da un punto di vista anatomico, e che al principio del secolo il campo sperimentale costituito dalle funzioni dell'encefalo e del midollo era così fecondo da occupare per intero l'attenzione degli studiosi.

Così Rolando, (3) il quale tante e tante volte ha perforate le meningi per attaccare e il cervelletto e il midollo allungato e quello spinale, non ha che un accenno semplicissimo al liquido cerebrospinale nella frase: « la lamina superiore della aracnoidea presenta una superficie liscia e umidetta per via di un sottile vapore, che continuamente ne esala ».

Nel 1825 il Magendie (4) presentava le sue prime esperienze, facendo seguire subito una seconda ed una terza memoria. Quest'ultima, scritta con un fare brillante, mostra, che egli dopo avere riconosciuta la presenza costante ed un uso fisico, che sarebbe quello di permettere al cervello dei mutamenti di volume in rapporto più di tutto con fatti patologici, avesse ritenuto, che anche in via chimica esso spiegasse delle influenze: e di ciò è prova la esperienza, in cui egli estrasse da un animale il liquido cerebro spinale ed iniettò al posto di quello dell'acqua distillata, ottenendo una estrema agitazione ed un « perversimento » dei movimenti.

(1) COTUGNO. — *De ischiade nervosa*. Napoli 1764.

(2) F. GENNARI. — *De peculiaribus structurae cerebri nonnullisque eius morbis*. Parma 1782.

(3) R. ROLANDO. — *Saggio sopra la vera struttura del cervello*. Torino 1828.

(4) MAGENDIE. — *Memoire physiol. sur le cerveau*. Journ. de physiol 1828 pag. 211.

Egli fece anche l'osservazione, che una volpe, da lui posseduta, feroce e violenta, dopo la puntura e la evacuazione del liquido diventò calma e mansueta.

È opportuno ricordare inoltre la sua opinione, che il liquido si movesse verso i ventricoli, e la glandola pineale rappresentasse un tampono atto ad intercettargli la via: di più egli ebbe ad asserire, che lo sviluppo delle facoltà dello spirito è in ragione inversa della quantità del liquido cerebro-spinale.

Il Magendie, concludendo, non esitò a scrivere: « Cette humeur est appelée à prendre rang à côté du sang et de la lymphe, etc. à raison de son utilité dans l'économie animale ».

Ma questo posto venne presto contrastato e negato.

Fra i fatti, che dal Magendie erano stati segnalati, il più impressionante era il disordine, che insorgeva dopo la estrazione del liquido dal cavo cerebro-spinale. Nel ripetere le sue esperienze, il Lemoigne ed il Bernard, il Longet e lo Schiff (1) crederono di attribuire a tutt'altro che alla mancanza di quell'umore la insorgenza dei disordini.

I due primi videro deambulare atassicamente degli animali soltanto per la recisione dei muscoli della nuca, atto preparatorio nelle esperienze del Magendie per la estrazione del liquido: e per controprova videro normale il moto in animali, cui il liquido era stato estratto senza ledere i detti muscoli.

Il Longet e lo Schiff attribuirono la maggior parte dei fenomeni descritti del Magendie l'uno allo stiramento dei cordoni spinali posteriori, l'altro a disordini circolatori provocati nei centri nervosi colle manovre dell'esperimento.

Il Magendie aveva ancora ammesso, che il liquido fosse suscettibile di spostamento. Questa sua asserzione fu combattuta vivamente dal Bourgougnon, dal Longet e dal Boche-fontaine, secondo i quali a cranio chiuso non si sarebbe verificato nessun movimento delle masse contenutevi. Però nel 1867 A. Richet (2), ragionando e sperimentando sulle condizioni, in cui si effettua la circolazione cerebrale, aveva concluso, che il liquido cerebro-spinale funziona come un regolatore delle correnti arteriose e venose intraeratiche, di cui le intermittenze avrebbero compromessa la fisiologica attività degli organi cerebrali.

(1) Cfr. LUSSANA l. c. e LONGET. — *Mémoire sur les troubles, qui survient ecc. après la section des parties molles de la nuque.* 1845.

(2) A. RICHEL. — *Nouveau dictionnaire de médecine et de chimique.* Paris 1867 art. Carotide.

L'altro concetto del Magendie intorno al rapporto inverso fra le facoltà dello spirito e la quantità del liquido cerebro-spinale non è stato raccolto. Tutto al più in tempi recenti si potrebbe credere, che al medesimo si siano ispirati il Gonzalez ed il Verga (1), eseguendo delle ricerche sulle quantità del liquido cerebro-spinale, che si può estrarre dai cadaveri dei pazzi.

Neppure l'azione chimica fu ammessa: a dire il vero le analisi del Berzelius, del Mulder e dello Schmidt, che ne dimostrarono la densità tenuissima, la assoluta scarsità di sostanze destinate al metabolismo, erano atte ad allontanare, più che ad avvicinare a questa idea.

Se ora aggiungiamo, che nel Laboratorio del Reichert il Quinke (2) con iniezioni di cinabro, fatte nei ventricoli laterali cerebrali, trovava qualche tempo la materia iniettata entro agli altri ventricoli, e negli spazii subaracnoidei, e ne concludeva esistere una corrente di liquido dai ventricoli laterali all'imbasso, noi possiamo dire, che per quasi cinquant'anni l'opera degli sperimentatori fu più che altro demolitiva per i concetti del Magendie.

Nel 1876 un notevole contributo veniva portato allo studio della circolazione cerebrale. Il Mosso (3) pubblicava la sua — *Introduzione ad una serie di esperienze sui movimenti del cervello nell'uomo*. — Contemporaneamente il François-Frank (4) studiava nel Laboratorio del Marey il volume degli organi nei suoi rapporti colla circolazione del sangue, ed il Salathé (5) eseguiva delle ricerche sul meccanismo della circolazione nella cavità cefalorachidiana: il Shaw (6) e il Turner (7) studiavano la pressione cerebrale.

(1) E. GONZALES e G. B. VERGA. — *Nota sul liquido cefalorachidiano nei pazzi*. Arch. it. delle malattie mentali 1890. p. 23.

(2) H. QUINCKE. — *Zur Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit*. Arch. für An. und. Physiol. 1872. p. 133.

(3) A. MOSSO. — *Introduzione ad una serie di esperienze sui movimenti del cervello umano*. (Arch. p. le sc. med. Torino 1876).

(4) H. FRANÇOIS-FRANK. — *Du volume des organes dans ses rapports avec la circulation du sang*. (Trav. du lab. de Marey 1896).

(5) SALATHÉ. — *Rech. sur le mecanisme de la circulation dans le cavité c'ph. rach.* (Ibidem).

(6) J. C. SHAW. — *The intracranial and introcular circulation* (Journ. of nerv. and mental diseas. Chigago III p. 207).

(7) R. TURNER. — *On passive cerebral pressure*. Edinab. med. Jour. XXII p. 250). —

Ma con particolare ed esclusiva attenzione in questo turno di tempo sono stati il Knoll, il Naunyn ed il Falkenheim quelli, che hanno assoggettato ad esperimenti il liquido cerebrospinale.

Il Knoll (1) ha studiate le oscillazioni della pressione del liquido e l'alternarsi delle correnti sanguigne nel sistema nervoso centrale. Egli ha sperimentato sui cani e sui conigli, utilizzando una cannula immaginata dal Leber per le sue ricerche intorno alla pressione nella camera anteriore dell'occhio.

Egli ha dimostrata la grande influenza, che sulla pressione stessa hanno gli atti respiratori, ed egli crede, che essa sia dovuta a diversità di riempimento delle vene del canale spinale, le quali si vuotano durante la inspirazione, e si rendono turgide durante la espirazione.

Il Knoll ha anche dimostrata la esistenza di un parallelismo fra l'andamento della pressione del liquido e quello della pressione generale del sangue provocato con la chiusura dell'aorta addominale, colla dispnea e colla eccitazione dei nervi sensitivi. Anche la legatura della vena cava inferiore nel coniglio e di quella superiore prima dello sbocco dell'azigos nel cane egli ha visto essere seguite da aumento di pressione.

La conclusione di questa importante memoria, corredata da numerosi tracciati, non è diversa da quella di A. Richet: ufficio del liquido cerebrospinale è quello di eguagliare le differenze di pressione e le oscillazioni nella pressione stessa, che si verificano nella cavità cefaloradichiana in base a variazioni della corrente sanguigna.

Più completo e più indaginoso è il lavoro del Naunyn dal Falkenheim (2). Questi autori hanno introdotto nella cavità subaracnoidea spinale, regione lombare, un catetere Nélaton, provveduto all'estremità di un'oliva di lacca alla colofonia, per mezzo del quale potevano studiare la pressione, ovvero raccogliere il liquido od iniettare delle soluzioni nel cavo subaracnoideo. Riguardo alla pressione sono stati trovati dati molto

(1) PH. KNOLL. — *Ueber die Druckschwankungen in der Cerebrospinalflüssigkeit und den Wechsel in der Blutfülle des centralen Nervensystems.*

(Sitzungsber. der Wien. Akad. XCIII. 4<sup>o</sup> p. 217 [1886]).

(2) H. FALKENHEIM und B. NAUNYN. — *Ueber Hirndruck.* (Arch. f. exp. Pat. und. Pharm. XXII p. 261).

oscillanti da 60 a 140 mm. d'acqua, non dipendenti dalla pressione del sangue e neppure dalla grandezza dell'animale, con oscillazioni respiratorie e pulsazioni, queste ultime visibili solo con le pressioni alte.

Raccogliendo il liquido, che sgorgava dal catetere libero, tenendo l'animale alquanto col capo rialzato, gli autori ne hanno indotto cognizioni sulla velocità di formazione, o, come essi dicono, di secrezione, che sarebbe stata al massimo di 12 cc. per ora, ma talvolta anche soltanto di 1.2 cc. — È stato cercato, se esista rapporto fra l'altezza della pressione sanguigna e la formazione del liquido. È stata pure studiata la influenza della infusione di una soluzione di cloruro di sodio per le vene.

Per mezzo sempre del catetere Nèlaton gli autori hanno poi iniettato nel cavo cerebro-spinale dei liquidi, onde argomentare la velocità, con cui si assorbe il liquido cerebro-spinale normale: hanno veduto anche qui differenze individuali e mancanze di rapporti colla pressione arteriosa. Infine è stata studiata l'influenza della stasi venosa sulla pressione del liquido cerebro-spinale.

Da questo breve riassunto della memoria del Naunyn e del Falkenheim risulta, come per opera di questi autori la fisiologia del liquido cerebrospinale abbia compiuto un vero progresso, perchè è stato tentato di determinare la velocità di produzione e di assorbimento, e, benchè in modo non esplicito, è stata tenuta presente la questione, se il liquido sia da considerarsi come prodotto di secrezione o meno: cosa, che già il Magendie aveva ammesso nel primo senso, ma mancava di appoggi sperimentali. Tuttavia non si può fare a meno di rilevare, che le esperienze sono state fatte sopra un numero esiguo di animali, sei soli, di cui quattro curarizzati, uno sotto narcosi da etere, uno in condizioni non dichiarate: e che la regione lombare non è forse la più propizia per raccogliere il liquido, specialmente, se è vero che esso si riassorbe per le granulazioni del Pacchioni o per altre vie qualunque nel cavo cranico.

Tanto il Knoll, come il Naunyn ed il Falkenheim hanno trascurato lo studio della composizione chimica del liquido, forse per la esigua quantità raccolta, forse per il dubbio, che non si sarebbero trovati dati interessanti. Infatti, come è stato già accennato, la composizione di esso è stata descritta semplicissima già dai primi analizzatori.

Lo Schmidt nel 1850 vi aveva trovato 988. 2 ‰ di acqua, 2.4 di materie organiche e 9.4 di ceneri, in cui abbondava il cloruro di sodio.

Lo Sehtscherbakow (1) nel liquido dell'uomo aveva trovato 989. 9 di acqua, 1.85 di albumina ed il resto di sostanze estrattive ed inorganiche, fra cui 5.42 di cloruro di sodio per mille. Chevreul (2) ha trovato nel liquido del bue 981.1 di acqua, 6.1 di cloruro sodico, 0.350 di albumina per mille. Ma le analisi eseguite sul liquido cerebro-spinale normale sono state anche in seguito limitatissime, così, da doversi ritenere ancora interessante assai lo studio della composizione chimica relativa: le mie ricerche sull'alcalinità e sull' cerebrospinali lo hanno già dimostrato.

Non è a ritenere, che la lacuna sia stata o possa essere colmata dalle numerose ricerche eseguite sul liquido idrocefalico, che si considera come un liquido cerebrospinale patologicamente aumentato, e di cui hanno scritto il Conquest nel 1838, il Malgaigne nel 1841, il Battersberg nel 1850, il Brun l'anno dopo, e poi l'Hoppe, il Marcet, l'Hilger, il Prout, lo Schlossberger, il Lehmann, il Bernard, il Neupaur e moltissimi altri fino ai tempi nostri (3). Bastano le grandi variazioni avute nella determinazione del peso specifico, delle quantità percentuali dell'albumina e di altri elementi, per persuaderci, che non è possibile utilizzare per la fisiologia questi dati. Io ho fatte molte determinazioni del peso specifico nel liquido cerebrospinale del cane, del bue, del vitello ed ho trovata una costanza, che contrasta pienamente con le variazioni succennate.

Tutto al più si possono accettare i risultati di analisi eseguite in casi di abnormi comunicazioni della cavità cerebrospinale coll'esterno, come quelli del Nothnagel (4), del Fontana (5), del Wollenberg (6), del Toison e del Lenoble (7) ed in

(1) Citato da GORUP-BESANEZ. — *Physiol. Chemie* 3<sup>a</sup> Ed. pag. 115.

(2) S. TOMMASI. — *Istituzioni di Fisiologia*. Torino 1860 p. 385.

(3) *Una diligente sintesi trovata nella memoria del Cervosato, più altre citate.*

(4) NOTHNAGEL. — *Wien. med. Blätter* 1898.

(5) FONTANA. — *Gazzetta degli ospedali* 1896.

(6) R. WOLLENBERG. — *Ein Fall von Hirntumor mit Abfluss von Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase.* (*Arch. f. Psych. und. Nervenkrankheiten* XXXI 1898).

(7) Memoria citata più sotto.

particolare quello osservato nella clinica del Murri dal dottor L. A. Campo (1). Questi ha trovato 988. 1 % di acqua, 7.6 di ceneri, 5.12 di cloruri e 0.35 di albumina. in prevalenza serina: ha notato odore di fragola troppo matura e dopo qualche giorno come di lievito birra (2), reazione quasi costantemente neutra, talvolta alcalina: assenza di glucosio, di pirocatechina: peso specifico 1005-1007.

Vi ha una certa cordanza di questi dati con quelli pubblicati poi da C. Thomson, L. Hill e D. Halliburton (3): 987.9 di acqua, 7.85 di sali: la quantità delle sostanze proteiche è superiore, cioè 2.6 ‰: assenza di glucosio: in via di probabilità esiste pirocateina. Tanto i dati del Campo, come quelli da me ancor prima pubblicati (4), circa il residuo solido di liquido cerebro-spinale raccolto da una fistola frontale, s'accordano del pari; il residuo nel caso mio era 11-12 ‰: nel caso del Campo 11.8, in quello Thomson, Hill, e Halliburton di circa 12 ‰. Questi ultimi autori hanno osservato, che il liquido raccolto al mattino ha un residuo con maggiore quantità di sostanze organiche di quello raccolto la sera: io pure aveva trovato che il residuo solido è un po' più abbondante nel liquido raccolto al mattino.

Ad ogni modo il valore per la fisiologia di queste osservazioni deve esser determinato dai risultati di ricerche eseguite sul liquido normale. Ora di queste ne esistono attualmente assai poche. Credo, che fra queste poche l'interesse maggiore presentino le ricerche di confronto fra il peso specifico e l'alcalinità del liquido cerebrospinale raccolto al mattino e alla sera, eseguite da me nel Laboratorio dello Stefani, e le ricerche intorno alla esistenza di un fermento diastatico, di cui sono state trovate apparse tracce e talvolta assenza (5). Noto qui, che il Richef avrebbe invece trovato nel liquido cerebrospinale

(1) L. A. CAMPO. — *Sarcoma della fossa cranica posteriore destra ecc.* (Rivista di Freniatria XXIII).

(2) TOISON e LENOBLE hanno trovato inodore il liquido: nelle mie osservazioni ho trovato qualche volta, come il Campo, un odore aromatico particolare.

(3) C. THOMSON, L. HILL and D. HALLIBURTON. — *Observations on the cerebrospinalfluid in the human subject.* (Proceed Roy. Soc. LXIV. p. 343.)

(4) E. CAVAZZANI. — *Sul liquido cerebrospinale.* Riforma Med. 1892 n. 125.

(5) Il PANZER (*Zur Kenntniss des Cerebrospinalflüssigkeit.* Wien-Klin. Woch. 1899) ha confermato questo risultato nel liquido idrocefalico.

degli squali (1) una diastasi molto attiva: e che il Toison ed il Lenoble (2) vi avrebbero descritta una zimasi, che agirebbe sull'amido debolmente, arrivando solo alla formazione di destrina.

Dal punto di vista della chimica di questo umore sono pure interessanti le ricerche recenti di E. Nawratzki a Dalldorf (3). Egli si è proposto di rivedere la questione sulla natura della sostanza riducente contenuta nel liquido cerebrospinale: questione tanto dibattuta. Basterà qui ricordare, che Lehmann e Bernard avevano trovato del glucosio nel liquido idrocefalico, Hoppe ed Huguenin non ritenevano essere glucosio la sostanza riducente. Boch, Fede, Cervesato (4) credertero alla sua esistenza, Halliburton ed io la abbiamo negata. L'Halliburton sostenne si trattasse di pirocatechina, ma io non ne ho avute le reazioni; così A. Campo; nell'analisi dell'Yvon (5) si trova: glucosio = 0,000. Anche il Concetti (6) nega, che la sostanza riducente sia glucosio.

La confusione è dovuta al fatto, che molti autori si sono fondati nei loro giudizi su reazioni non completamente caratteristiche, sulla riduzione dell'ossido di rame e su quella dell'ossido di bismuto; pochissimi hanno eseguita la prova della fenilidrazina.

Ora il Nawratzki ha raccolto il liquido dal vitello appena ucciso: ho fatte le prove della riduzione, della fermentazione, col polarimetro e colla fenilidrazina, ottenendo con quest'ultima un fenilglucosazone fusibile a 204°-205°: perciò parrebbe, che il liquido cerebrospinale del vitello contenesse del glucosio.

La stessa cosa il Nawratzki avrebbe dimostrato per il liquido dei pazzi raccolto con puntura lombare.

Con ciò per altro non è dimostrato, che il liquido di tutti i mammiferi contenga glucosio. Il liquido del cane a me non

(1) Dictionnaire de Physiol. T. II. p. 749. Paris. Alcan. 1897.

(2) I. TOISON et E. LENOBLE. — *Note sur la structure et sur la composition du liq. cephalorach. chez l'homme.* (C. R. de la Soc. de Biologie 1891 p. 373).

(3) E. NAWRATZKI. — *Beiträge zur Kenntniss der Cerebrospinalflüssigkeit.* (Arch. f. An. und Phys. 1897 e Zeitsch. f. physiol. Chemie. XXIII).

(4) D. CERVESATO. — *Dei caratteri chimici del liquido idrocefalico.* Padova 1898.

(5) YVON. — *Composition du liquide céphalorachidien.* (Journ. de pharm. et de Chimie. 1877 p. 240).

(6) CONCETTI. — *Ricerche chimiche sul liquido idrocefalico dei bambini.* Boll. della R. Accademica di Roma 1897.

ha dato neppur sempre la riduzione dell'ossido di rame, che per contro ho avuta ancor io abbastanza abbondante da quella del vitello. Thomson, Hill e Halliburton non hanno avuto neppur essi cristalli di fenilglucosazon dal liquido dell'uomo.

È possibile, che il liquido del vitello contenga in certa copia del glucosio, perchè in esso si trova una cerebrosinasi poco attiva e quello del cane non ne abbia, perchè in esso la cerebrosinasi è più attiva e lo ossida a mano a mano che si presenta, trasformandolo forse in acido glicuronic. Così si comprenderebbe, perchè l'Halliburton ed io non abbiamo avuto il fenilglucosazon e perchè nelle mie ricerche siano mancate le reazioni della pirocatechina.

Il Mya (1) ha visto nel liquido cerebrospinale dei bambini svilupparsi per la fermentazione qualche bollicina di gas acido carbonico ed ha avuta reazione manifesta del liquido del Trommer. Ammette, che esista quindi del glucosio, ma non che tutta la sostanza riducente sia glucosio. Non essendo la fermentazione alcoolica esclusiva al glucosio, e così pure la reazione del Trommer, devono accettarsi con qualche riserva queste conclusioni.

Un allievo del Mya, il Comba (2) ha ottenuta dal liquido cerebrospinale dei bambini affetti da varie malattie e la reazione del Worm-Müller, e quella della fenilidrazina e sviluppo di gas colla fermentazione. Laonde conclude, che il liquido cerebrospinale contiene glucosio vero e proprio, nelle proporzioni di 0,04 — 0,05 %.

A queste ricerche intorno ad una delle sostanze organiche, che fanno parte del liquido cerebrospinale, vanno aggiunte altre sulle sostanze azotate entro allo stesso reperibili, sia qualitative sia quantitative, come quelle di Halliburton, Quinke, Nawratzki, Pfaundler, Comba: dalle quali complessivamente risulta la grande scarsità di materiale proteico o altrimenti azotato (3).

(1) MYA. — *Sulla quantità del liquido cefalorachideo in rapporto all'età e ad alcuni stati morbosi* (Rivista di pat. nervosa e ment. 1898).

(2) C. COMBA. — *Sulla natura della sostanza riducente contenuta nel liquido cefalorachideo*. La Clin. Med. It. XXXVIII, N. 7.

(3) Cfr. C. COMBA. — *Ricerche sulle quantità dell'azoto ecc.* La Clin. Med. It. XXXVIII, N. 9

Lasciando in disparte i particolari e considerando i risultati nel loro complesso, appare da queste ricerche sulla chimica costituzione una certa differenza fra il liquido cerebrospinale e al linfa, sia per il peso specifico, come per la natura e la quantità delle sostanze solide contenutevi. Questa differenza induce a credere, che il meccanismo per la formazione dei due liquidi sia diverso.

Il Magendie (1) ha ritenuto si trattasse di una secrezione, di cui l'agente principale sarebbe il reticolo vascolare, che riveste il cervello ed il midollo. Lo Schmidt ha esplicitamente sostenuto, che esso non è affatto un semplice trasudato sieroso, ma un prodotto di specifica secrezione. Il Merkel ed altri ammisero, che fosse segregato dai plessi coroidei, che hanno molta somiglianza di struttura coi plessi ciliari. Il Tommasi (2) ereditte di doverlo porre nel novero dei semplici trasudamenti, perchè non procede da un apparato glandolare vero. Il Bunge (3) sembra incline ad ammettere, che l'epitelio dei ventricoli cerebrali possa secernere il liquido cerebrospinale: ma nell'*Jahresbericht* dell'Hermann le ricerche su di esso sono sempre nella rubrica « trasudati ».

Quali fatti sperimentali registra la storia intorno a questo argomento?

Il Verga ed il Gonzales (4) nel 1890 hanno osservato, che nel liquido cerebrospinale dei pazzi, cui era stato somministrato del bromuro di potassio, questa sostanza non era reperibile, mentre si trovava facilmente nelle urine.

A. ed E. Cavazzani (5) nel 1892 hanno veduto, che l'ioduro di potassio iniettato nelle vene non compare o solo molto tardivamente nel liquido cerebrospinale: così pure il ferrocianuro di potassio.

D. Cervesato (6) nel 1896 ha riscontrato assenza completa di iodio nel liquido idrocefalico dopo dosi grandi e ripetute di ioduro potassico.

(1) MAGENDIE. — *Precis élément. de Physiol.* p. 372 (1838).

(2) S. TOMMASI. — *Istituzioni di Fisiologia* 1860.

(3) G. BUNGE. — *Trattato di chimica fisiologica e patologica* trad. dal Professore Albertoni p. 212.

(4) O. c.

(5) O. c.

(6) O. c.

L. A. Campo (1) non ha trovato iodio dopo presa di un grammo: dopo la presa di due grammi ve ne ha trovato per un'ora e mezza, mentre dopo anche tre ore continuava ad eliminarsi per le urine.

Widal, Sicard, e Monod (2) hanno constatata la assenza di iodio nelle condizioni normali, la presenza invece di esso durante la meningite.

A. Biedel e R. Kraus (3) hanno visto che il taurocolato e il glicocolato di sodio, innocui quando siano iniettati per le vene e anche per la carotide, sono tossici, se iniettati sotto la dura madre.

Gilbert e Castaigne (4) in casi di ittero, in cui esisteva nel siero del sangue una grande quantità di pigmenti biliari, hanno trovato il liquido cerebrospinale assolutamente normale.

La nostre attuali cognizioni non ci permettono di accordare questi fatti colla dottrina, secondo la quale il liquido si formerebbe per semplice trasudazione: analogamente per la mancanza o notevole scarsità di un fermento diastaseo, per la mancata corrispondenza negli aumenti e alla diminuzione dell'alcalinità del sangue, e per la influenza negativa dei linfagoghi, da me in precedenti lavori dimostrate.

Ai fatti sopra esposti è da aggiungere che il Cappelletti (5) ha nel mio laboratorio dimostrata la influenza, che ha la pilocarpina, acceleratrice per la formazione del liquido cerebrospinale, e l'azione contraria, cioè inibitrice, dell'atropina.

Il cane, che emetteva 3.0 — 3.1 gr. di liquido per ora, ne emise 4.2 dopo l'iniezione di pilocarpina: un altro animale, che ne emetteva 2.5 per ora, ne emise soltanto 0.9 dopo la iniezione di atropina.

Tizzoni e Centanni (6) hanno stabilito, che il siero antirabico è circa 12,000 volte più attivo, quando invece che per iniezione nelle vene sia portato direttamente nei centri nervosi.

(1) O. c. a pag. 50.

(2) WIDAL, SICARD et MONOD. — *De la perméabilité de la membrane arachnoïdo-pié-mérienne en cas de méningite tuberculeuse.* Séance de la Soc. de Biologie du 3 Nov. 1900.

(3) A. BIEDEL et R. KRAUS. — *Sur un effet toxique non encore connu, exercé par les acides biliaires ecc.* Sem. Med. 1899 p. 7.

(4) GILBERT et CASTAIGNE. — *Le liquide c'phalorachidien dans la cholémie.* (Ibid).

(5) L. CAPPELLETTI. — O. c.

(6) Cfr. E. CENTANNI. — *Il neurosiero.* Rif. Medica 1900 N. 257.

Tutti questi fatti fanno propendere sempre più per l'idea di una secrezione.

Ma è una secrezione dei plessi coroidei, come ammise il Merkel, ovvero dell'endotelio dei vasi cerebrospinali?

Qui è a ricordare, che il Quinke, avendo iniettato nel cavo subaracnoideo del midollo spinale del cinabro, trovò sempre diffusa la sostanza colorante nelle cavità cranica e spinale; quasi sempre ne trovò del tutto privi i plessi coroidei. Quando poi iniettò il cinabro nei verticoli laterali, questo è stato trasportato verso il terzo, il quarto ventricolo e negli spazi subaracnoidei. Ciò farebbe credere, che fossero appunto i plessi gli organi secernenti.

A. Key e Retzius e poi il Sée avrebbero dimostrato, che il liquido cerebrospinale può traversare gli involucri meningei, subendo una specie di filtrazione attraverso alle maglie del congiuntivo lasso e facile ed essere infiltrato, che sostiene i vasi delle tele coroidee e dei plessi omonimi.

Nel 1898 lo Spina (1), studiando la iperemia del cervello in seguito ad iniezioni di estratti delle capsule surrenali, ha veduto alla superficie del cervello prolassato delle piccole perle di un umore chiaro, che egli ritenne essere liquido cerebrospinale vero e proprio.

In una memoria successiva (2) lo stesso autore confermò le sue vedute con nuove esperienze, e ritenne essere il liquido un trasudato, che si forma in tutta la sostanza cerebrale.

È certo, che queste condizioni sperimentali, nelle quali lo Spina si è messo, fra cui la produzione di così considerevole iperemia da provocare il prolasso del cervello, non permettono di applicare i risultati alle condizioni fisiologiche.

In una terza memoria (3) lo Spina ha modificato alquanto le sue vedute, avendo osservato, che a cranio chiuso e raccogliendo il liquido dalla membrana atlantooccipitale, la fuoruscita di esso è massima, quando la pressione arteriosa è in via di

(1) A. SPINA. — *Exper. Beitrag zur Kenntniss der Hyperaemie des Gehirns.* (Wien. med. Blätter 1898 p. 247).

(2) A. SPINA. — *Exper. Untersuchungen über die Bildung des Liquor cerebrospinalis.* (Pflüger's Arch. LXXXVI p. 204).

(3) A. SPINA. — *Ueber den Einfluss des hohen Blutdruckes auf die Neubildung der Cerebrospinalflüssigkeit.* (Pflüger's Arch. LXXX p. 370).

diminuzione, per il che è necessario ammettere anche un processo di secrezione.

Il Frank, applicando un piccolo strumento sul tipo dell'emodrometro nello spazio fra l'atlante e l'occipite avrebbe visto l'indice di esso deviare, come se si verificassero delle correnti ondulatorie dal cavo cranico verso il cavo spinale: ma l'Albert (1) avrebbe distinto nettamente (das Phänomen ist, wie ich auch sah, höchst schlagend) attraverso alla membrana atlantoccipitale non incisa un movimento di va e vieni dal cranio al cavo spinale e viceversa. Gli stessi Key e Retzius, nonché il Quincke hanno creduto di poter sostenere, che il liquido cerebrospinale viene riassorbito dalle granulazioni dei Pacchioni. Molto tempo dopo il Reiner e lo Schnitzler (2) pubblicarono delle ricerche per le quali sarebbe a ritenere, che esistono anche altre vie per l'assorbimento e precisamente le vene superficiali e ciò perchè nei conigli, che sono sprovvisti di granulazioni del Pacchioni, le sostanze iniettate nel cavo subaracnoideo passano nel sangue. Secondo questi autori esisterebbero anzi degli stomi fra le cavità sierose del cranio e le vene, cosicchè potrebbero passare anche le goccioline di olio.

Da tutte queste varie esperienze ed osservazioni a mio avviso non risulta che un fatto, cioè esistere delle correnti di liquido in diverso senso, ma nessuna così marcata da poter asserire, che il liquido si formi dai plessi coroidei piuttosto che dai vasi.

Tale questione, che è di non lieve momento, rimane per ora insoluta.

Convien qui rammentare, che lo Schmidt (3), analizzando separatamente il liquido idrocefalico raccolto dai ventricoli e quello raccolto dalla periferia, ha trovata una notevole differenza nel contenuto rispettivo del sodio e del potassio, scarseo il secondo nel liquido periferico, abbondante assai nel liquido dei ventricoli. Tale osservazione, per quanto io so, è rimasta isolata.

Qualche cosa resterebbe a dire intorno alle ricerche per la determinazione della quantità del liquido cerebrospinale assoluta e della sua velocità di produzione.

(1) Cfr. BENNO LEVY. — *Die Regulierung der Blutbewegung im Gehirn.* (Virchow's Arch. CXXII, 1890 p. 146).

(2) M. REINER und J. SCHNITZLER. — *Ueber die Abflusswege der Liquor cerebrospinalis.* (Fragm. a. d. Geb. d. exper. Path. 1894 p. 11).

(3) Cfr. VOGEL BIEDERT. — *Lehrbuch der Kinderkrankheiten.* p. 313.

La velocità, con cui esso esce da una apertura fistolosa, è stata determinata prima dal Naunyn e dal Falkenheim, poi dal Cappelletti con un metodo da me proposto, e ultimamente anche da me: è risultato, che la velocità è molto diversa nei diversi animali.

Il Cappelletti ha avuto valori anche di 3-4 gr. ogni ora: io ho trovato una media un poco superiore, di circa 6 gr. all'ora. Attenendoci a quest'ultimo dato, risulterebbe, che giornalmente si formano 140 gr. e più di liquido.

Circa la quantità assoluta, oltre ai tentativi del Magendie, sono a citare quelli del Gonzales e del Verga sui cadaveri dei pazzi e quelli dei Mya sui bambini vivi.



3422

