

BIBLIOTECA
LANCISIANA



Prof. S. Camuzano
11 11 11
11 11
Autore

CONSIDERAZIONI
CRITICO-SPERIMENTALI

SUI VELENI DEL CUORE

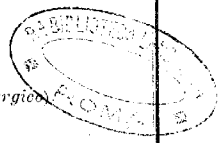
con applicazioni

ALLA TERAPIA ED ALLA CHIMICA FORENSE

PER IL

Prof. Cav. GIOVANNI PALADINO

(Estratto dal Giornale *il Movimento Medico-chirurgico*)



Prezzo L. 1, 50

Dello stesso Autore in argomento di Patologia
e di Terapia.

Esperienze sulla velocità e pressione del sangue nella febbre.

Napoli 1865.

Esperienze sull'azione dei solfiti e degli iposolfiti. Napoli 1865.

Fin dove arrivano le sostanze inalate col polverizzatore. Napoli 1865.

Contribuzione alla patologia del processo infiammatorio. Napoli 1867.

Contribuzione alla patogenia della pigmentazione melanica delle glandole linfatiche. Milano 1874.

Di prossima pubblicazione

Sulla differenza dello zucchero del sangue e dell'urina nei diabetici, - Esperienze polarimetriche.

Dei principii fisici su cui si fonda lo stetoscopio, e di una nuova forma da dare a questo.

*All' Illustr. Signor Prof. S. Cannizzaro
Senatore del Regno
omaggio
Vell' Autorità
JH*

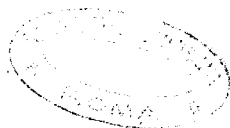
CONSIDERAZIONI

CRITICO-SPERIMENTALI

SUI VELENI DEL CUORE

Pel Prof. G. PALADINO

(Estratto dal Movim. med. chir.)



Napoli
Tipografia A. Trani
Conte di Mola 13.
1872



Lo studio chimico degli alcaloidi, la ricerca minuta della chimica costituzione dei veleni vegetali ha segnato un grande progresso in farmacologia. Gli sperimentatori si sono trovati in grado di avere a disposizione sostanze più o meno pure, di amministrarle in quantità esattamente determinate, ed hanno potuto nell'esame dei risultati sperimentali scervare il certo dal dubbioso, l'essenziale dall'accessorio.

Tutti hanno contribuito a questo progresso, chimici, farmacologi, tossicologi; ma la parte più splendida si spetta ai fisiologi, che, studiando l'azione delle singole sostanze, hanno portato tale un'esattezza ed un corredo di cognizioni nella produzione ed interpretazione dei fatti sperimentali, che da un trastullo qualunque che era l'esperienza singolarmente pei veleni vegetali è divenuta uno studio eminentemente scientifico.

Gli effetti micidiali dei veleni minerali e degli alcaloidi sono differenti. Mentre i primi si combinano chimicamente colle sostanze albuminoidi dei tessuti e n'alterano quindi la continuità e direttamente ed indirettamente le funzioni, o pure tolgono al sangue alcune proprietà fisico-chimiche, la cui esistenza

è indispensabile per la vita dell'organismo; i secondi, gli alcaloidi, attaccano più essenzialmente le diverse parti del sistema nervoso.

Egli è frattanto impossibile farsi un'idea chiara di questa particolare elezione; ma i fatti sono oramai numerosi e generano luce su punti di grande importanza.

Dapprima gli alcaloidi prendono principalmente le cellule nervose, e sia dei gangli centrali (organi centrali nervosi) che dei parenchimali, e la loro azione si spiega per lo più con dosi molto basse. In secondo l'effetto di tutti gli alcaloidi, quando non sono adoperati a dosi mortali, è passeggero, giacchè la modificazione o sospensione dell'attività degli elementi nervosi è temporanea e dopo più o men lungo tempo si restituiscono ad integrum. Onde si rileva che siffatti veleni non producono in nessuna guisa cangiamenti anatomici nell'organismo, e volendo dare una spiega della loro azione si dovrebbe trovare nello scambio chimico che avviene tra le cellule nervose ed i componenti dei *liquidi parenchimali*, o del *fluido nutritivo*. In che mai possa consistere quest'alterazione dello scambio materiale delle cellule nervose dietro la presenza degli alcaloidi nel sangue non si sa dire; ed è naturale ignorandosi quasi interamente il genere del ricambio materiale degli elementi nervosi.

La costituzione chimica della sostanza velenosa influisce potentemente sulla specie delle azioni fisiologiche che questa manifesta. Negli ultimi anni BROWN e FRASER n'hanno dato pruove eclatanti, inquantochè basta sostituire in una serie di alcaloidi un atomo d'idrogeno con una molecola di metile o di etile per ottenere corpi, che hanno tutt'altra azione degli alcaloidi originarii. Così ad es. la stricnina, l'atropina, la delphinina metilizzate, passi la parola, prendono le proprietà della curarina, e perdono le loro azioni specifiche.

Non tutti gli alcaloidi agiscono su tutte le cellule nervose,

ma ciascuno ha affinità più o meno spiccata con questa o quella delle provincie nervose centrali o periferiche. Una tale azione locale dei singoli alcaloidi fa subito pensare ad una fondamentale differenza degli elementi nervosi, e dà in ogni modo la base per ritenere siffatte materie come dei particolari reagenti fisiologici, che il tempo e l'esperienze dilucideranno di più, e le daranno un posto accanto alla corrente elettrica d'induzione impiegata per determinare oggi l'eccitabilità di un nervo o di un muscolo. BERNARD fu quegli che prima ebbe a chiamare l'attenzione sulla squisita azione reattiva dell'organismo cogli alcaloidi, sì che dove la chimica non può arrivare, ci giunge meravigliosamente l'organismo a scoprire tracce infinitesime di questo o quel corpo. Questa verità che è sempre più luminosamente dimostrata dai fatti dovrebbe una buona volta infiltrarsi tra i chimici e, per gli interessi chimico-legali, altresì tra i magistrati, onde non si dovrebbe fare mai a meno del soccorso delle esperienze fisiologiche, rigorosamente condotte, nel voler appurare la natura della sostanza velenfica, che ha portato a morte un individuo.

Le ricerche fatte sinora sull'azione fisiologica dei veleni in massima si sono indirizzate in modo da studiare l'effetto di uno di essi su tutto l'organismo, o per lo meno notare tutti quei possibili cangiamenti che sorgono sotto l'amministrazione di un dato veleno. Oggi meglio edotti dai risultati sperimentali si è cominciato a studiare con metodo inverso, cioè a dire si preferisce di ricercare l'azione di molti veleni su un organo, anziché quella del veleno su tutto l'organismo. La bontà di un tal metodo non sfuggirà ad alcuno, sia perchè niente può sottrarsi all'osservazione, e sia perchè i dati comparativi sono di grande importanza scientifica e pratica per la terapia, e si è già con una certa larghezza applicato da BUCHEIM e sotto la sua direzione da WEYLAND ed EISENMENGER per lo studio dei veleni dei muscoli, e da BOEHM per quello dei veleni del cuore. I lavori

principalmente di quest'ultimo mi hanno dato occasione a queste considerazioni critico-sperimentali, che io ho estese con tanto maggior piacere in quanto si tratta di far conoscere più generalmente i nuovi lavori su sostanze affatto o poco studiate, e di meglio stabilire le idee sull'azione fisiologica di alcune altre dalle quali si tira grande partito sia per dolosamente nuocere, negli avvelenamenti, sia per giovare nella cura di tante terribili malattie.

I veleni dei quali si terrà discorso sono:

la digitale e digitalina,
l'atropina, la daturina e la giusquiamina,
la muscarina,
l'aconitina,
la delphinina,
la veratrina,
la fisostigmina e
la coniina.

Prima di entrare nei dettagli, ci si permetta qualche ricordo sull'innervazione del cuore per la migliore intelligenza di quello che si andrà ad esporre per ogni singolo corpo.

I. Ricordi sull'innervazione del cuore.

Il meccanismo della pompa cardiaca è sotto la diretta influenza dei nervi. Di questi vi ha gl'intracardiaci e gli estracardiaci, e perciò vi ha un'influenza nervosa intrinseca ed un'altra estrinseca. I nervi intracardiaci od intrinseci si riducono ad un sistema di ganglii nervosi con rami incidenti e riflessi e situati presso lo sbocco delle cave, nel setto dei seni e presso il solco coronario. Gli estrinseci od' estracardiaci poi sono il parvago (porzione motoria e sensitiva), il gran simpatico, ed il centro cardiaco del midolo allungato in rapporto col cuore mercè la porzione motoria del parvago. La porzione poi sen-

sitiva dello stesso è in rapporto col centro dei nervi vasomotori, esistente altresì nel midollo allungato, e serve a stabilire relazioni intime tra l'innervazione del cuore e quella dei vasi. Sicchè l'esame dell'influenza nervosa sul meccanismo del cuore comprende: 1.º l'azione dei ganglii intracardiaci, 2.º l'azione dei centri nervosi del midollo allungato; e 3.º i rapporti tra l'innervazione cardiaca e vascolare.

1.º *Mercè l'innervazione dei ganglii cardiaci* il cuore batte automaticamente sì che estirpato dal corpo continua a contrarsi, e se è di qualche animale eterotermo (a sangue freddo), e sia la rana, la testuggine, batte 12, 24 fino a 30 ore. L'azione ne è *eccitatoria* ed *inibente*, giacchè se in un cuore di rana si porta via lo sbocco delle vene o pure si legghi questo fortemente, il meccanismo del cuore si arresta, ed ove dopo un certo tempo di tranquillità si fa lo stesso col seno un po' al di sopra del solco coronario, allora il ventricolo sottoposto ripiglierà il suo movimento. Di qui si conchiude che i ganglii situati presso lo sbocco delle cave e del solco coronario sono eccitatori, e quelli del setto dei seni sono inibitori. Dal loro equilibrio nasce la successione dei moti del cuore, ma quando una parte dei ganglii eccitatori, e sia quella dello sbocco delle cave, è messa fuori azione, l'equilibrio è turbato, e gli inibitori, cioè i ganglii del setto dei seni, la vincono sugli altri ed il cuore rimane tranquillo, mentre lo sbocco delle cave si contrae per suo conto. Infine allontanata l'azione inibitoria dei ganglii del setto mediante l'allontanamento dei seni, i rimanenti eccitatori vicino al solco coronario ripigliano liberamente il loro ufficio e quindi destano movimenti nel ventricolo. Si badi che il taglio o la legatura si deve fare un po' sopra il solco coronario sì che una porzione del miocardio dei seni rimanga attaccata al ventricolo.

Agenti meccanici, elettrici, termici e chimici agiscono variamente sul predetto apparato nervoso. Le *irritazioni meccaniche* stimolano i ganglii eccitatori, cosicchè ridestano un cuore

che si era fermato e lo fanno contrarre per una o per ripetute volte. Le *correnti elettriche costanti ed indotte* agiscono ugualmente, che anzi le ultime invece di produrre una contrazione durevole come negli altri muscoli, attivano le pulsazioni nel cuore. La temperatura a seconda il grado ha un differente effetto: da 0-4 a 36° C. accelera le pulsazioni gradatamente ed in senso contrario alla forza delle sistole, inquantocchè l'intensità delle contrazioni è maggiore nella bassa temperatura, si mantiene in una certa guisa costante tra i 20° ai 30°, ma poi diminuisce a beneficio del numero accresciuto delle pulsazioni. Dai 36° ai 40° ed anche di più i movimenti dapprima si rallentano e di poi il cuore resta in riposo.

Fra gli stimoli chimici è da citarsi primamente il sangue: il cuore bagnato di sangue batte sebbene irregolarmente, e privo resta a riposo. Resta del pari tranquillo col siero del sangue, e quindi è da dire che del sangue è la parte corpuscolare e propriamente l'ematoglobulina che agisce da stimolo, e questa neppure per sè, ma per l'ossigeno che parta combinato sotto forma di ossiemoglobulina. Difatti il cuore in un atmosfera di ossigeno continua a battere per 12 ore, mentre nel miscuglio atmosferico si contrae per sole tre, un'ora sotto l'azione dell'idrogeno e dell'azoto, 30 minuti nel vuoto, e resta tranquillo momentaneamente o dopo alcuni minuti agendo il gas acido carbonico, il protossido di azoto, l'acido solforoso, l'idrogeno solforato, il cloro ecc. Dei precipitati corpi che ostacolano il movimento del cuore, alcuni hanno azione negativa, inquantocchè agiscono scacciando l'ossigeno che è eccitatore, e questi sono il gas idrogeno, e l'azoto; gli altri hanno azione diretta, ed è velenosa. I sali di potassa agiscono inibendo i moti del cuore, mentre sono indifferenti quelli di soda e di rubidio. Gli acidi biliari, l'acido tartarico, l'acetico, il citrico ed il fosforico diminuiscono le pulsazioni del cuore. Per i primi si sa che sciolgono i globuli rossi del san-

gue, e quindi si può intendere la loro azione per la diminuita quantità di ematoglobulina che ne deve derivare.

2.° L' *innervazione estrinseca* del cuore è del pari inibente ed eccitante con i centri rispettivi nel midollo allungato. È perentoriamente dimostrato il centro inibitore, il quale risiede nel pavimento del 4.° ventricolo, dappresso al nodo vitale, ed esercita la sua costante influenza sul cuore mercè il par vago. Egli è perciò che tagliato il par vago al collo in un animale i battiti si accelerano, ed in cambio stimolata la midolla allungata, a vago intatto, o pure il tronco periferico di questo, dopo la sezione, i moti del cuore si rallentano, se la stimolazione è leggiera, o si arrestano in diastole se la stimolazione è forte, come si arriva ad ottenerla singolarmente con una corrente elettrica. La scoperta dell'arresto del cuore in diastole sotto un forte stimolo è dovuta ai fratelli WEBER, e confermata di poi dalla generalità degli sperimentatori è stata interpretata in varia guisa: per BROWN-SEQUARD l'azione inibente del vago si riduceva ad influenza vasomotoria; per WUNDT, SCHELSKE ed HOFFMANN il vago normalmente inibente in certe circostanze cangiava la sua azione in stimolazione eccitante; ed infine per MOLESCHOTT e SCHIFF quest'azione inibente non esisteva, e se dopo forte stimolazione del vago il cuore si fermava in diastole, ciò non era per un'irritazione che il vago esercitava sul cuore, ma per la mancanza di eccitazione, essendo il vago un nervo di facile rifinito e dietro forti agenti si esauriva e quindi non più agiva. Qui non è il caso di entrare nella minuta esposizione storico-critica della quistione, divenuta talfiata molto vivace e pungente, perchè ci porterebbe troppo per le lunghe e poi sarebbe quasi un fuor d'opera, stante che siamo entrati in questo argomento fisiologico solo per richiamare alla mente alcune nozioni importantissime per l'intelligenza di quanto si esporrà in appresso. Perciò basta il dire che è trionfata la dottrina di un'azione inibente del vago e del corrispondente

centro del midollo allungato, e l'effetto ne può essere accresciuto a seconda l'intensità dello stimolo esplicito sia sul midollo allungato, sia sul corso del vago. Gli animali che meglio si prestano a queste esperienze sono le rane e le testuggini, e l'uomo stesso permette di fare qualche osservazione in condizioni patologiche o proprio qualche esperienza in appoggio della detta azione del vago. In seguito a tumori che si svolgono nel collo il vago può essere compresso ed i moti del cuore perciò si rallentano. E CZERMACK arriva ad ottenere l'istesso risultato su sè stesso con la compressione digitale sulla regione tracheliana dopo aver disteso il collo. Per contrario il taglio del vago attiva i movimenti del cuore.

Gli effetti poi del gran simpatico sono precisamente opposti, ed agiscono sul cuore sia le fibre dei cordoni cervicali, che quelle che dal midollo spinale arrivano al ganglio stellato, traversando i primi paia di nervi toracici, e quindi al cuore. Quest'ultime scendono dalla midolla cervicale e possibilmente hanno un centro nel midollo allungato. L'irritazione del gran simpatico al collo dopo qualche secondo ha per risultato l'accelerazione dei moti del cuore, ed il taglio dello stesso la diminuzione; ma questi effetti son senza costanza, giacchè possono mancare e talfiata si possono avere risultati precisamente opposti. Più sicuramente rispondono le fibre che corrono per la midolla cervicale e quindi pel ganglio stellato al cuore: la lesione della midolla al collo o dei rami cardiaci del ganglio suddetto porta rallentamento, e viceversa la stimolazione leggiera attiva i moti del cuore. Tutte le ragioni per intendere la variabilità degli effetti dei cordoni simpatici cervicali non si conoscono: si sa soltanto che in parte il loro effetto è conseguenza dell'azione sui vasi, i quali sotto la stimolazione dei cordoni si contraggono, e per contrario dopo il taglio si rilasciano. Ne nasce perciò un disturbo nell'idraulica circolatoria, per cui il cuore accelera più i suoi movimenti per

quanta maggior resistenza incontra, come avviene nello stato di diminuzione di calibro dei vasi, e viceversa li rallenta quando quella è diminuita, il che si avvera nella dilatazione vascolare. In ogni modo per tutto il rimanente resta sempre sperimentalmente dimostrata altresì un' *innervazione antagonistica esterna del cuore*, la quale si deve ammettere in mutuo rapporto coll' interna, che cioè le fibre del vago in massima sono in rapporto con i ganglii intracardiaci inibitori, e quelle del gran simpatico con gli acceleratori.

Il centro inibitore del midollo allungato è permanentemente attivo per irritazione diretta e riflessa, e può esagerare la sua azione sotto cangiamenti psichici, per disturbi locali della circolazione e del miscuglio dei gas del sangue nel midollo allungato, e per stimolazioni periferiche siano o pur no dolorose. Così le forti emozioni morali, lo spavento, il forte dolore irritano il centro inibitore e si può morire per sincope; l'aumento del gas acido carbonico, sia assolutamente che relativamente, come avviene nell'anemia per compressione o legatura delle carotidi, stimola il centro inibitore, ed il cuore viene frenato nei suoi movimenti; infine gli stimoli periferici, e siano per es. le dilatazioni vascolari, rallentano riflessamente le pulsazioni cardiache, e gli intensi dolori, o i colpi ripetuti sullo scrobicolo, o le compressioni di organi delicatissimi, come i testicoli, possono proprio determinare la morte per sincope.

Oltre le fibre motrici, il cuore riceve dal vago fibre sensibili, delle quali una parte ha azione riflessa sul centro dei nervi vasomotori, ed un'altra parte, non confermata ancora nei mammiferi, ma dimostrata per la prima volta da Gorz nelle rane, può agire riflessamente sui muscoli in generale e determinarvi movimenti convulsivi. Quelle fibre che vanno ad agire sul centro vasomotore si credettero da Ludwig e Cyon riunite in un tronco speciale che si fonderebbe col par vago a

livello del laringeo superiore, e che chiamarono depressore a motivo della depressione della forza del sangue nei vasi sotto la stimolazione del suo moncone centrale. VON. BEZOLD, KOWALESCKI ed altri, a parte le quistioni di priorità fatte dal primo, hanno dimostrato che l'istesso effetto hanno le fibre sensitive che corrono sempre col vago dal cuore al centro. Siffatte fibre ordinariamente non sarebbero stimulate; in cambio, quando il cuore viene ad essere sovraccaricato di sangue, e quindi si distende e si affatica, sia per ostacoli messi sull'alveo vascolare, che per disturbato giuoco delle valvole sigmoidee e cuspidali, allora la distensione è avvertita da queste fibre, le quali trasmettano un'irritazione inibitoria al centro vasomotore, ed i vasi periferici perciò diminuiscono il loro tono e si dilatano. Questo effetto è singolarmente visibile nei vasi viscerali, e la conseguenza ne dev' essere il diminuito lavoro del cuore per i minori ostacoli che il torrente circolatorio incontra, stante l'aumento avvenuto del letto vascolare. Questo semplice meccanismo nervoso rappresenta per l'apparecchio cardiaco una vera *valvola di sicurezza*, che vale a regolare il lavoro, ed è il fondo di una vera *autoterapia*, che il cuore ha in sè e che deve salvarlo forse da una maggiore frequenza dei vizii cardiaci, quando si pensa a ciò che si è detto più sopra intorno la stimolazione del centro inibitore cardiaco per la distensione dei vasi. Difatti si supponga che il cuore aumenti la forza delle sue sistoli per accrescimento delle sue pareti muscolari, il sangue è proiettato nell'arterie con maggior violenza, e quindi la distensione sfignica di questa è esagerata. Tutto ciò è una stimolazione per le fibre sensitive delle pareti vasali, che pel gran simpatico e midolla spinale la trasmettono al centro inibitore cardiaco, che mercè il vago va a calmare il cuore. Intanto con questo complesso e provvido meccanismo nervoso il cuore è tra gli organi più frequenti ad ammalarsi; sarebbe il caso di dimostrare sperimentalmen-

te negli animali fin dove questa organizzazione lo salva anche da più frequenti alterazioni.

In conclusione il cuore è costantemente sotto una doppia ed antagonistica innervazione: l'*inibitoria* e l'*accelerante* con centri nel miocardio (innervazione intracardiaca) e nel midollo allungato; ed è in rapporto intimo coll'innervazione dei vasi, onde mutuamente s'influenzano e si aiutano, e nell'insieme formano un apparecchio idraulico dei più completi e relativamente anche dei più semplici.

La frequenza del polso cardiaco è in massima dipendenza dall'innervazione. Però subisce mutamenti a norma della dilatazione e del restringimento delle arterie, onde colla diminuita luce per es. dell'albero aortico i battiti crescono ed il polso quindi si accelera, e colla dilatazione si rallenta. In non pochi casi è difficile di designare la vera causa delle alterazioni normali o patologiche del polso, quando si pensa che è il risultato di non pochi fattori. Cosicchè il rallentamento dei battiti cardiaci può dipendere da irritazione dell'apparecchio inibitore, da paralisi dell'acceleratore nel midollo allungato o nel cuore, e da distensione esagerata delle pareti vasali. Queste differenti cause esistono associatamente o sole, ed ognuna per proprio conto può riconoscere differenti momenti. Altrettanto dicasi dell'accelerazione dei battiti, onde le variazioni del polso anche nei limiti del normale, ma in armonia col sesso, l'età, l'ora del giorno, l'assorbimento intestinale la taglia, la posizione del corpo, il lavoro muscolare non hanno per anco ricevuta una spiega soddisfacente, e le interpetrazioni che se ne danno nelle alterazioni patologiche per lo più non sono che ipotetiche.

Nè tampoco il ritmo cardiaco è stato sufficientemente compreso, onde una teoria dei moti del cuore attende sempre la sua spiega definitiva. Per ora si sospetta, e le ricerche dello STANNIUS fanno ciò plausibile, che entrambi gli apparati ner-

vosi, l'inibitore e l'accelerante, che stanno nel cuore si trovano in uno stato di eccitazione tonica, e che per condizioni particolari l'uno può vincere l'altro e viceversa. Questo scambio di azione od una tale irritazione alternativa si può legare nel modo più semplice a ciò che nella sistole viene stimolato l'apparecchio inibitore, e viceversa è eccitato l'acceleratore nella diastole, nella quale il sangue arterioso corre più facilmente per l'arterie coronarie, e si sa che l'ossigeno agisce sui nervi acceleratori come irritante: d'altra parte stimolato che si ha in un modo qualsiasi il cuore arrestatosi in diastole i movimenti di contrazione e di rilasciamento si succedono, e senza che ci fosse circolazione coronaria, avvenendo tutto questo in un cuore vuoto e fuori l'organismo. L'influenza dell'innervazione estrinseca si eserciterebbe sull'automatismo intrinseco del cuore, e questa non è la parte meno difficile a spiegarsi, ma come intendere la successione dell'attività dei seni e dei ventricoli? —

II. Dell'azione della digitale e della digitalina.

Ad onta che numerosi lavori si siano succeduti nell'ultimo ventennio su questo tema, ancora alcune quistioni fondamentali hanno bisogno di un severo studio comparativo, e tuttavia perciò con lena maggiore e con più grande fiducia di risultati definitivi vi si sobbarcano i giovani sperimentatori. TRAUBE nel suo primo lavoro sull'azione fisiologica della digitale stabili, dietro sperienze sui cani, che la digitale in dosi terapeutiche irrita il sistema dei nervi inibitori o regolatori del cuore, ed a grandi dosi lo irrita dapprima e quindi lo paralizza, ed attacca in quest'ultima fase anche il miocardio¹.

¹ L. TRAUBE. Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. t. I p. 190. (2 Jahrgang der Charité - Annalen 1851).

Quasi contemporaneamente STANNIUS con un suo lavoro intorno l'azione della digitale e digitalina sul cuore di rana ¹ arriva alla conclusione che in questo animale, all'infuori del cuore, nessun altro organo risente l'azione di questo veleno, che per attacco diretto sul muscolo del cuore ne arresta i movimenti e ne estingue completamente l'irritabilità. Però TRAUBE trova inconciliabile coi fatti questo modo d'interpretare l'azione della digitale; egli non sa punto accordare la paralisi del miocardio col periodo di attività che precede la morte e succede al rallentamento, e consistendo nella notevole elevazione del numero delle pulsazioni. Quindi pare indispensabile l'ammettere dapprima l'irritazione del sistema regolatore, confermata altresì dal fatto che l'effetto inibente della digitale manca quando precedentemente all'amministrazione si fa il taglio del vago. Intanto vi sono casi, nei quali anche dopo tagliato il vago la digitale ha spiegato il suo effetto, e ciò secondo TRAUBE deve intendersi perchè l'influsso del vago non si è interamente estinto in seguito alla recisione.

LENZ posteriormente in una dissertazione sulla frequenza del polso e sulla pressione e velocità del sangue attacca in parte i sopradetti risultati, quali fatti senza sufficiente base sperimentale ², ma TRAUBE fa seguire subito un secondo lavoro ³, in cui viene alle seguenti conclusioni:

« Nell'azione graduale del veleno sull'apparato circolatorio
« si osserva dapprima uno stadio, in cui la frequenza del pol-
« so diminuisce, e la pressione del sistema aortico si eleva.
« A questo segue un altro, in cui la frequenza del polso e la

¹ STANNIUS. Untersuchungen über die Wirkung der digitalis und des digitalin. Archiv für physiol. Heilkunde X Jahrg. 2. Heft.

² Experimenta de ratione inter pulsus frequentiam, sanguinis pressionem lateralem et sanguinis fluentis celeritatem obtinente. Dorpat 1853.

³ Gesammelte Beiträge t. 1 p. 252.

« pressione sono abnormemente basse; e poi un terzo stadio, « in cui la frequenza del polso abnormemente aumenta, ed « abnormemente la pressione diminuisce. Sotto l'amministra- « zione di grandi dosi di veleno l'azione si dispiega in una vol- « ta, e quindi i cangiamenti del polso si succedono così rapi- « damente, che la pressione comincia ad abbassare, in se- « guito all'elevazione sul normale della frequenza del polso, « indi segue lo stadio, in cui la frequenza del polso e la pres- « sione sono abnormemente diminuite. » Per intendere la con- « traddizione che dietro l'irritazione del sistema nervoso rego- « latore si osserva costantemente a principio l'aumento della « pressione, TRAUBE ammette una contemporanea irritazione del « sistema nervoso motore del cuore ¹. Questa ipotesi servì per « l'elaborazione di un altro lavoro del TRAUBE ², nel quale espose « esperimenti che dimostravano costantemente un notevole au- « mento di pressione sotto la digitale e dietro la recisione del « vago, cosicchè finiva per ammettere una contemporanea irri- « tazione di entrambi i sistemi nervosi del cuore fino alla com- « pleta paralisi dell'inibitore, che formava l'essenza propria « dell'azione della digitale.

Da noi i Prof. TOMMASI S. ed OENL. ripeterono le esperienze di TRAUBE ed ottennero per risultato che la pressione laterale delle arterie aumenta sotto la digitale. Però il TOMMASI non spiega questo aumento quale effetto della stimolazione contemporanea dei nervi eccitatori, sì bene « dall'essere le contrazioni ventricolari più complete, più piene, allorquando la frequenza diminuisce; la molta frequenza, egli dice, stanca il cuore » ³.

WINOGRADOFF, per contrario, stabilisce che la pressione sanguigna nei cani sotto moderate dosi di digitale non è es-

¹ Loc. c. p. 274.

² L. c. - Zur Theorie der Digitaliswirkung p. 276.

³ CANTANI. Materia Medica. T. 2. p. 288.

senzialmente modificata, e con dosi tossiche è dapprima diminuita, mentre il polso dopo primitivo rallentamento soffre una significante accelerazione ¹. Queste azioni sul polso non possono essere spiegate, secondo WINOGRADOFF per mezzo dell'irritazione centrale del vago, poichè una tale azione, col rallentamento del polso, avrebbe l'altra di abbassare la pressione del sangue. Nè la mancata azione della digitale dopo il taglio del vago appoggia, secondo lo stesso, la predetta spiegazione, perchè un così significante disturbo d'innervazione altera altri incalcolabili rapporti.

DYBKOWSKY e PELIKAN in un lavoro del 1862², quali risultati di loro esperienze sul cuore di rana arrivano alle seguenti conclusioni: 1) la digitalina determina un riposo sistolico del cuore, mentre la facoltà dei restanti movimenti resta conservata; 2) i seni restano in diastole; 3) alla paralisi del cuore può precedere l'irritazione dei nervi cardiaci; 4) la digitalina agisce senza intermedio del cervello e della midolla spinale; 5) il vago è sempre attivo sia immediatamente all'insorgere dell'avvelenamento, che dopo il suo sviluppo completo; 6) mentre le più forti correnti non hanno influenza sul ventricolo contratto, la galvanizzazione delle cave e dei seni venosi tocca anche il cuore.

Senza ricordare questo lavoro, TRAUBE in un'altra sua memoria pubblicata nell'*allgem. medicin. Centralzeitung*, Jahrg. 64³, dice che la digitale oltre l'influsso sul sistema nervoso del cuore dovrebbe agire altresì sul miocardio, poichè il cuore degli animali avvelenati colla digitalina dopo l'apertura del torace si trova *contratto* ed ineccitabile, fatto di già osservato da ORFILA nell'anno 1818, e confermato poscia da numerosi

¹ Ueber die Einwirkung d. Dig. Virchows Archiv. p. 457. 1861.

² Ueber die Wirkungen citirter Herzgiste. Zeits. für Wiss. Zoolg. 1862.

³ L. cit. t. I p. 383.

altri osservatori. MARMÈ ricercò l'azione della digitale nelle differenti classi di animali, ma i suoi risultati non si discostano essenzialmente che poco da quelli di TRAUBE. In cambio molto differenti sono le conclusioni di v. BEZOLD, che per numerose ricerche fatte nei conigli, dietro il taglio del vago e del simpatico, stabilisce che la digitale eleva il tono delle fibre del gran simpatico cervicale; e siccome questo nervo nei conigli può contenere sia fibre inibenti che acceleranti, così resta spiegato l'effetto opposto e mutabile della digitale, che ora accelera ed ora ritarda il polso¹. LEGROUX (1867) e BRUNTON (1868) esprimono l'idea che l'elevazione della pressione per la digitale si deve all'irritazione che questa esercita sui vasi periferici, per lo che questi si contraggono ed aumentano quindi la resistenza della colonna sanguigna che il cuore deve vincere nei suoi movimenti. A. B. MEYER conferma il fenomeno del tetano del cuore di rana per digitalina, e fa il sospetto, che il rallentamento del polso per azione della digitale sia la conseguenza di un'irritazione riflessa del vago, la quale ha la sua ragione di essere nell'elevata pressione intracardiaca².

Due anni sono J. MILNER FOTHERGILL, discostandosi dai suoi predecessori, in un lavoro premiato, giunge a stabilire la teoria che l'azione della digitale si spiega interamente sull'energia delle contrazioni cardiache, ed il sistema nervoso ha in ciò una parte del tutto secondaria³. TRAUBE non abbandona intanto il suo tema prediletto ed in una sua ultima lettura fatta all'Accademia medica di Berlino tratta dei rapporti della digitale col centro dei nervi vasomotori. In cani, nei quali si era tagliata la midolla cervicale, l'azione ritardante il polso della

¹ Untersuchungen ueber die Innervation des Herzens. Leipzig. 1863 p. 116.

² Arbeiten aus dem physiolog. Institut zu Zurich.

³ On Digitalis, its mode of action and its use. (British Medical Journal, 1871).

digitale si esplica in un modo assai più notevole che quando la midolla resta illesa, ma la pressione a poco a poco arriva sino a 0. Questo fatto, secondo TRAUBE, parla contro l'opinione che la diminuzione della frequenza del polso sia la conseguenza dell'elevata pressione nel sistema aortico: ed in cambio il rapporto della pressione del sangue dopo la sezione della midolla spinale, a par vago intatto, si accorda colla primitiva idea di un'azione della digitale sul sistema nervoso inibitore. Questa teoria ha avuto un nuovo appoggio nella comunicazione di ACKERMANN, nella quale si espone che la digitale non ha avuta più alcuna azione sui movimenti del cuore dopo l'amministrazione ed azione precedente dell'atropina¹.

In ultimo R. BOEHM ha pubblicato un dettagliato lavoro negli ultimi mesi sull'azione della digitale e della digitalina². Egli dapprima sperimenta l'influsso delle diverse dosi sul cuore delle rane ed adopera una soluzione nella glicerina al 5 % della digitalina di MERCK. Usa d'injettarla mercè una pipetta in uno dei cuori linfatici crurali ed arriva alle seguenti conclusioni:

1) La digitalina eleva notevolmente l'irritabilità dei centri nervosi inibitori situati nel cuore, e produce quindi i fenomeni dovuti all'irritazione del vago, al rallentamento graduale delle pulsazioni cardiache sino al riposo diastolico.

2) Esercita un'azione specifica sul miocardio, le cui contrazioni si rinforzano nel primo stadio, divengono irregolari nel secondo e nel terzo si svolge una particolare rigidità.

3) La digitale e la digitalina a piccole dosi (0,0005-0,001 grm.) attivano i moti del cuore; ma a grandi quantità li fiaccano sino ad estinguerli completamente.

¹ Naturforscherversammlung zu Rostock 1871.

² Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des digitalin. PFLÜGER'S Archiv. Band. V. p. 193.

Se ci facciamo qui ad esaminare le pruove sperimentali, e ad esporre praticamente i lati della quistione, molti dati saranno più chiari, ed utili insegnamenti si riceveranno sia che si vorranno ripetere le pruove, sia che si senta il bisogno di ricorrere alle esperienze per spiegare alcuni effetti notati in clinica. Quando si è abbattuta una rana, ed immediatamente dopo l'introduzione di 1-3 gocce (0,001-0,003 gm.) della soluzione predetta non si osserva alcun disturbo nell'attività del cuore. Però scorsi 3-5 minuti si comincia ad osservare un cangiamento nella forma dei movimenti cardiaci, cioè a dire la diastole del ventricolo non si compie più come nello stato normale in un tempo solo, ma si bene in due momenti distinti; l'onda, a così dire, di dilatazione del ventricolo è interrotta nel mezzo da una sistole rudimentare, che nella curva grafica si può indicare come un vero dicrotismo. Nel frattempo la sistole è divenuta più energica, e mentre il ventricolo prima anche nelle più forti contrazioni restava in qualche guisa rosso, ora diviene completamente bianco, indizio che il suo contenuto viene espulso fino all'ultima goccia¹. La sua contrazione è talmente sforzata, che nella diastole segue ancora una debole elevazione sistolica, donde il dicrotismo anzidetto. Il numero delle pulsazioni è ridotto alla metà, ed i seni si contraggono con tanta forza che più volte si è osservato il ventricolo tanto ripieno di sangue da rompersi. Dopo 5-15 minuti di questo stato, essendo le pulsazioni ridotte alla metà, il cuore si ferma in sistole. I seni continuano a lavorare per qualche tempo, ma di poi si rilasciano e si fermano in diastole ripieni di sangue. Se si adoperano dosi più piccole, per es. $\frac{1}{2}$ goccia della soluzione predetta (0,0005 gm.

¹ Per chi nol sappia il miocardio della rana è privo di vasi coronarii e si nutre del sangue che corre nelle sue cavità. Siccome poi le pareti non sono molte doppie, così or diviene rosso ed ora pallido a seconda che il ventricolo contenga o no sangue.

di digitalina), i fenomeni sono modificati. Dopo alcuni momenti, in cui non si notano cangiamenti apprezzabili, cominciano le irregolarità e la prima ad alterarsi è la diastole. Questa è parziale, e mentre si compie restano alcune parti del ventricolo in contrazione parziale, cosicchè si arriva ad osservare la base del cuore contratta ed il mucrone dilatato, e viceversa alle volte la punta contratta e la base rilasciata. Queste diastoli parziali si avvicendano tal fiata regolarmente e non solo tra la base ed il mucrone, ma tra le due metà del cuore. Tali anormalità di contrazione rendono, come si capisce di leggieri, molto irregolari i moti del cuore, ed è spesso difficile a distinguerne il ritmo. Se la dose non si aumenta i suddetti moti del cuore continuano per parecchie ore, e non si arriva mai a vederlo tranquillo in atto sistolico. I seni continuano a muoversi senza alterazione di sorta. Infine sotto l'azione di medie dosi (1-5 gocce) alle volte, dopo il graduale rallentamento e la diminuzione delle pulsazioni, il cuore si arresta in diastole nè più nè meno di quanto accade coll'irritazione del vago o coll'amministrazione della muscarina. Talora i seni soltanto si arrestano in diastole; ma in entrambi i casi tutto ciò è di breve durata e segue bentosto la serie dei fenomeni suddescritti dell'avvelenamento da digitale. PELIKAN e DYBKOWSKES avevano di già osservato che la digitalina produce talora effetti simili a quelli che si ottengono irritando il vago.

Ad ogni modo un avvelenamento dell'attività del cuore non si osserva in nessuno stadio dell'avvelenamento da digitalina, e meno un certo tal quale aumento dei moti respiratorii, si deve dare ragione a STANNIUS quando afferma che la digitalina, meno la paralisi del cuore, non esercita nessun'altra particolare azione nel resto dell'organismo.

Tagliato o no il vago al collo, offesi prima o dopo il cervello e la midolla spinale, l'azione della digitale è sem-

pre la stessa, meno l'arresto diastolico dei moti del cuore, che si è indicato come un terzo modo di agire del veleno in esame, e che pare che si debba attribuire realmente ad un'irritazione del vago, giacchè manca quando si è fatta una delle operazioni anzidette. In tutti gli stadii dell'avvelenamento è sempre possibile l'irritazione, mercè il vago, dell'apparecchio inibitore situato nel cuore, che anzi la irritabilità dello stesso è aumentata, cosicchè mentre una corrente elettrica di un dato grado è insufficiente a stimolare a traverso il vago i centri inibitori intracardiaci nelle condizioni ordinarie, ci arriva bene dopo qualche tempo che la digitale ha cominciato ad agire, e produce non soltanto rallentamento, si bene proprio arresto in diastole. Coll'aumento dell'irritabilità del vago cresce anche la durata degli effetti. La sincope diastolica per stimolazione del vago dura poco più di 5 secondi, ma in un cuore avvelenato con digitale dura da 30-120 secondi. Intanto questo effetto non è sempre lo stesso, e come è oramai notissimo la causa sta in ciò che l'irritabilità del vago è varia nei differenti individui. Si sa che in certe rane la stimolazione del vago resta senza influenza sul cuore. Ebbene egli è possibile qualche volta in seguito all'azione della digitalina di condurre il vago alla sua ordinaria funzione, mentre prima è stata impossibile a ridestarla colle più forti correnti elettriche.

La stimolazione del vago nelle rane avvelenate da digitalina ha inoltre per effetto quello di regolarizzare i moti del cuore precedentemente disordinati. Così mentre la diastole è parziale, dopo la stimolazione del vago, diviene generale per un certo spazio di tempo (5-20 secondi), e sotto i forti stimoli elettrici il vago mette in diastole il cuore anche che sia già fermato in sistole, siccome avevano osservato alcuni sperimentatori. Però la diastole finisce dopo pochi secondi ed il cuore ritorna alla contrazione primitiva, o alla rigidità sistolica altrimenti detta.

Resta ora a discutere un punto importante dell'azione della digitalina, quello che riguarda la spiega da dare a tutti gli altri cangiamenti che il cuore soffre sotto l'avvelenamento digitalinico, se cioè si devono ripetere da un'azione sui nervi o proprio sulle fibre striate del miocardio. BOEHM si dichiara contro la prima opinione, e le sue ragioni consistono in ciò, che se così fosse 1.° l'arresto sistolico del cuore dovrebbe intendersi come una contrazione tetanica fatta da una serie di stimolazioni, il che non è, 2.° il cuore dovrebbe rispondere alle stimolazioni dirette, 3.° il cuore gradatamente non perderebbe la facoltà di contrarsi passando in uno stato di rilasciamento; 4.° l'azione della digitalina perciò sarebbe analoga a quella di altri veleni, che pure agiscono sull'elemento muscolare, quali la veratrina, l'elleborina ec. Del modo di agire di questi veleni BUCHHEIM, lo stesso BOEHM ed altri ci dicono che consiste in un cangiamento della curva di contrazione dei muscoli volontari, ed anche del cuore, cioè a dire, la contrazione che si desta sotto ogni stimolo, in cambio di una corta curva ne dà una lunghissima.

Un esame rigoroso delle anzidette ragioni da una parte e dei fatti dall'altra, ed un giudizio retrospettivo anche sommario sui differenti lavori che si sono succeduti intorno l'azione della digitale non possono cumularsi. La critica deve dapprima assodare che la più gran parte dei lavori anzidetti mancano della base fisiologica: le attuali conoscenze sull'innervazione del cuore sono state un acquisto degli ultimi tempi, e le ricerche sperimentali per ciò hanno dovuto aggirarsi per l'interpetrazione dell'azione fisiologica della digitale soltanto sulla nozione dell'influsso inibitore del vago sulla meccanica cardiaca. Di qui s'intende facilmente quanto sarebbe vano entrare nei raffronti e negli apprezzamenti particolari delle diverse opinioni, e perciò mi farò soltanto un pò a considerare dapresso le due più recenti teorie, cioè: quella di J. MILNER FO-

TERGILL, secondo la quale la digitale agisce interamente sull'energia delle contrazioni cardiache, ed il sistema nervoso ha in ciò una parte del tutto secondaria, e l'altra di BOEHM, che ripete una parte dei fenomeni di avvelenamento per digitale dall'azione di questa sul sistema nervoso inibente e una parte dall'influsso sul miocardio.

Contro la prima dottrina vi è soprattutto il fatto, che la digitale e la digitalina producono gli stessi fenomeni dell'irritazione del vago, e se non mancano anche dopo il taglio del vago ciò non può essere più un ostacolo per la vecchia dottrina del TRAUBE, sapendosi che oltre il centro inibitore del midollo allungato, che esercita la sua azione per mezzo del vago, vi è quello intracardiaco su cui direttamente agiscono le sostanze in discorso. Ed invero gli effetti notati non mancano mai, sia che si sperimenta in animali ai quali il vago si è reciso, sia che si sperimenta sul cuore di batraci estirpato dal corpo e messo in apparecchi convenienti per simili ricerche e che la tecnica sperimentale ha saputo in quest'ultimi tempi escogitare. Si può solo invocare che in questo caso l'azione si dispiega sulle terminazioni del vago, e sia pure, ma la quistione per ciò non muta. In secondo, dopo il periodo del rallentamento segue l'altro dell'accelerazione del polso. Or questo secondo periodo non si saprebbe intendere confinando l'azione delle digitale sul miocardio; ci vuole più che uno sforzo, tutto un artificio di ragionamento per spiegare in siffatta guisa tutti questi fatti.

Nè più rigorosa pare la metà dell'altra teoria che ritiene quale ipotetico il centro nervoso eccito-motore, ed in ogni caso inseparabili i fenomeni che appartengono all'attività di esso e del miocardio, e perciò si crede di essere nel vero quando non potendo scindere la parte dell'uno e dell'altro si mette tutto a conto del miocardio. Facendo astrazione dal modo singolare di codesto ragionamento, l'interpettazione dei fatti sfugge volendone accettare la sostanza. Indubitabilmente un aumento

di pressione arteriosa, che nei batracii è di $\frac{1}{4}$ ad $\frac{1}{5}$ del valore primitivo, e nei mammiferi di $\frac{1}{4}$ ad $\frac{1}{6}$, accompagna la diminuzione dei moti del cuore. Questo aumento non è conseguenza dell'azione del veleno sui vasi periferici, secondo pretendevano LEGROUX, BRUNTON e FOTHERGILL, perchè nessun restringimento si osserva nella luce di quelli quando si osservano al microscopio la lingua e la membrana interdigitale di rane avvelenate, e perchè l'innalzamento di pressione, sebbene in grado minore, non manca quando si amministra la digitale in un cane dopo la sezione del midollo spinale nella regione cervicale. In questo caso i vasi si trovano in neuromiastosi e quindi per l'aumento della loro luce la resistenza è diminuita ed in corrispondenza dev'essere minore il lavoro del cuore. Con tutto ciò la pressione aumenta, e s'intende ora perchè in più debole grado di quando si sperimenta a midolla spinale intatta.

Ad ogni modo la spiega bisogna trovarla altrove. Quando si pensa che la pressione sanguigna è in rapporto all'energia delle sistole ed alla completezza della carica e scarica della pompa cardiaca, allora è naturale ritenere che l'innalzamento della tensione del sangue deve dipendere da ciò che le contrazioni ventricolari colla minore frequenza del polso divengono più piene e più complete (TOMMASI), e contemporaneamente per stimolazione dei gangli eccito-motori sono più energiche (TRAUBE).

Che il giuoco lento dei ventricoli del cuore debba per sè elevare la tensione si capisce agevolmente: i ventricoli si riempiono meglio di sangue, si distendono di più e la proiezione nell'arterie del loro contenuto può essere quasi intera; ma una prova diretta se ne ha nell'esperienze *emodinamiche ed emodrometriche nella febbre* che il Prof. de MARTINI ed io praticammo sin dal 1864, ed i cui risultati egli ha sempre tenuto presente nelle lezioni di Patologia, e la cui esposizione io faceva in un Rendiconto dettagliato del mio insegnamento di Fisiologia

sperimentale alla scuola superiore di Medicina Veterinaria, e che pubblicava nello stesso anno ¹. Dalle stesse si rileva che nella febbre, contrariamente all'opinione comune, la *pressione e la velocità* del sangue *diminuiscono*, cosicchè in un cavallo nella cui carotide la tensione sanguigna giungeva a 120-150 mill. dopo la produzione artificiale della febbre e l'elevazione dei battiti a più che il doppio del normale (80 per minuto), scese a 95 mill. Corrispondentemente diminuisce la velocità: in tre cavalli, il cui movimento generale del sangue misurato col metodo di HERING si compieva tra 20 a 25 secondi, si produsse artificialmente una febbre per iniezione di cantaridi nel retto. In due dei tre animali le pulsazioni si elevarono a 70 per minuto (il doppio del normale), ed in uno a 60. Misurata la velocità si trovò diminuita nei primi, giacchè tutto il movimento si compieva in 30 secondi, e poco variò dai preliminari risultati nel terzo, in cui le pulsazioni si erano mantenute più basse,

Eguali risultati si ottennero misurando la velocità parziale di singoli vasi, e non diversi son quelli di HERING riguardo alla velocità del sangue negli animali dopo una corsa, quando cioè vi è accelerazione dei moti del cuore senza alterazione patologica di sorta.

Però la completezza e pienezza maggiore delle sistòli non potrebbero da sole sostenere l'elevazione della pressione. Se così fosse, allora tutte le volte che le pulsazioni diminuiscono per predominio dell'azione del vago la pressione dovrebbe crescere. Eppure l'esperienza parla in contrario: in un ca-

¹ DE MARTINI. Guida allo studio della Patologia generale Napoli. DE BONIS. Compendio di Patologia generale dalle lezioni del Prof. de MARTINI. Napoli.

PALADINO. Rendiconto dell'insegnamento dell'Anatomia e della Fisiologia sperimentale nell'anno scolastico 63-64. Napoli pag. 24 a 23.

vallo la pressione del sangue della carotide si elevava a 120-140 mill.; ma dopo la recisione di entrambi i cordoni simpatici cervicali i battiti diminuirono e la pressione scese a 110-115. ² In conseguenza il solo rallentamento del polso non può esser causa della pressione accresciuta sotto l'amministrazione della digitale, ma entra in giuoco un altro fattore, ed è l'energia della contrazione per stimolazione dei gangli eccitomotori.

Il centro inibitore finisce per paralizzarsi, ed allora le pulsazioni si accrescono. Progredendo sempre l'azione della digitale i gangli eccitomotori si paralizzano ancor essi, ma non ad un tratto, sì bene gradatamente. Per questo e per la mancanza di un sistema nervoso antagonistico, attivo come nel momento della morte dei gangli inibitori, sorgono quei movimenti disordinati del cuore, e quelle parziali contrazioni del miocardio che ho di già accennato. La stessa rigidità sistolica del cuore non è certamente l'effetto di una contrazione tetanica dei ventricoli, ma semplice rigidità avvenuta in un muscolo faticato e carico, pel lavoro, di miosina libera e di principi riduttivi che ne facilitano la precipitazione, essenza vera della rigidità cadaverica.

E sul miocardio non avrebbe azione di sorta la digitalina? Per ora io non saprei con sicurezza rispondere a questa domanda; posso soltanto dire che i fenomeni che si svolgono sotto la propinazione della digitale e digitalina s'intendono benissimo per l'alterazione della complicata innervazione del cuore.

Cosicchè in conclusione la digitale e la digitalina hanno essenzialmente azione stimolante sui centri inibitori ed acceleratori della meccanica cardiaca, ma più energica sui primi che sui secondi; e la terapia quindi che parte da questa base sperimentale per prescriverla, quando non si risolve in un avvelena-

² PALADINO l. c. p. 24.

mento per altezza di dose, è certamente razionale. La Clinica illuminata poi deve soltanto determinare i casi nei quali meglio od esclusivamante possa convenire.

Intorno ai rapporti del cuore sotto l'azione della digitalina con altri veleni si deve dire: 1) che il curare sia prima che dopo l'amministrazione della digitalina si comporta sempre nell'istesso modo, cioè risparmia il cuore e su esso l'alcaloide della digitale ha sempre la sua azione. 2) L'atropina del pari non impedisce l'azione della digitalina, cosicchè in rane atropinizzate si svolgono gradatamente, quando la si dà, il rallentamento del polso, le parziali contratture ed il riposo in sistole analogamente a quanto accade in animali non atropinizzati. Che anzi suole vedersi alcune volte nelle rane sotto l'azione dell'atropina, quando già per questa il cuore si è fermato in sistole, ripigliare i movimenti diastolici di nuovo per la digitalina. 3) Piccole dosi di digitalina elevano la tranquillità diastolica del cuore sotto l'azione della muscarina (SCMIEDEBERG), però la paralisi dei centri inibitori avviene più presto, e quindi il cuore è particolarmente i ventricoli ricominciano a pulsare dopo 3-4 minuti, e poi continuano con tutte l'irregolarità su descritte sino alla finale tranquillità sistolica. Per lo contrario se la muscarina sopraggiunge, mentre la digitalina ha già attaccato il cuore, i fatti inibitori sono assai più salienti, ed infine il tutto continua come nell'avvelenamento per muscarina. 4) Il cuore paralizzato per aconitina può ricominciare a battere, secondo le ricerche di FOTHERGILL, amministrando la digitalina.

Da siffatte ricerche combinate e comparative, in conclusione, si rileva, che il curare che ha pochissima azione sul cuore non ostacola l'azione sullo stesso della digitalina; nè l'impedisce l'atropina che contrariamente al curare esercita la sua influenza sui centri inibitori ed in modo opposto alla digitalina; ed infine il modo di comportarsi della digitalina col cuore sotto

L'azione della muscarina dimostra chiaramente che essa non ha influenza soltanto sul parvago. BOEHM crede di trovare in ciò un appoggio per la teoria dell'azione della digitalina sul miocardio direttamente, ma io credo che il tutto meglio si spiega adottando la teoria sviluppata più su, la quale è una conferma dei dati fisiologici e più in armonia coi fatti sperimentali.

III. Dell'atropina, della daturina e della giusquiamina.

I tre corpi anzidetti, oltre l'affinità di derivazione per la parentela botanica delle piante dalle quali derivano, ed oltre l'identità chimica di due tra esse, giacchè l'atropina e la daturina hanno la stessa composizione elementare sicchè i più perciò non considerano la seconda come una sostanza distinta, hanno simile azione fisiologica.

Senza dubbio bisogna riconoscere in v. BEZOLD quegli che prima ha cominciato a vedere netto intorno l'azione dell'atropina e sostanze analoghe sul cuore, giacchè egli per prima dimostrò sperimentalmente nei mammiferi che l'irritazione del moncone periferico del vago non ha più effetto sul cuore dopo l'avvelenamento con piccole dosi di solfato di atropina. ¹ Di poi SCHMEDEBERG e BOEHM hanno riconfermato il fatto nei batracii. Il cuore di rana soprattutto è il più opportuno per le esperienze dirette, ed in generale l'animale tutto si presta molto comodamente per siffatte ricerche.

Se in una rana si stimola il vago, l'effetto ordinario è l'arresto del cuore in diastole. Altrettanto accade se la stimolazione si faccia presso i seni, e ciò non per altro che per irritazione delle fibre terminali del vago. Dopo questo se si passa

¹ V. BEZOLD. Ueber die physiologischer Wirkungen des schwefel-sauren Atropins. Würzburg, Physiol. Untersuchungen, I.

all'amministrazione dell'atropina, e quando elasso un po' di tempo si vanno a ripetere entrambe le stimolazioni, non ne suole più seguire il ritardo delle pulsazioni e quindi l'arresto diastolico, ma o il cuore continua nei suoi movimenti col primitivo suo ritmo o pure l'accelera e le pulsazioni sono aumentate.

Identici effetti si producono avvelenando colla daturina e la giusquiamina, e se una differenza vi ha è solo nel grado dei fenomeni tossici, il che in parte si deve ripetere dalla purezza più o meno completa dell'alcaloide e quindi dalla bontà dei metodi di preparazione e dalle fabbriche donde si hanno, ed anche dagli animali nei quali si sperimenta.

La spiegazione data sin'ora di questi fenomeni è stata diversa. V. BEZOLD intese l'azione dell'atropina quale un'azione paralizzante delle terminazioni del vago, ed alcuni sperimentatori che gli si succedettero si accordarono con lui. Altri andarono più innanzi ed hanno parlato non solo di paralisi del vago, ma altresì di quella dei centri inibitori. E BOEHM in ultimo crede che si abbia a fare più con una significativa diminuzione dell'irritabilità di questi centri che con una paralisi. Io devo dapprima notare che non si ha niente affatto il dritto di confondere l'azione inibente del vago e quella dei centri moderatori intracardiaci, ed in secondo che tra paralisi e diminuzione di irritabilità vi è differenza di grado e non di essenza. Ove l'irritabilità si estingue si ha la paralisi.

Frattanto è indubitato che l'atropina paralizza l'estremità del par vago, e si prova sia per i risultati dell'esperienze dirette sul cuore e sia per risultati analoghi che si ottengono in altri punti, giacchè l'atropina paralizza lo sfintere dell'iride, quello anale, il vescicale, la corda del timpano, ed infine i nervi dei muscoli striati. Perciò si è voluto da alcuni ritenere l'atropina di analoga azione del curare, senza badare fra l'altro che un preciso paralellismo non è possibile tra le due sostanze singolarmente.

te per l'azione dell'atropina sull'innervazione degli sfinteri e dei muscoli involontarii, e per l'azione della stessa sui nervi sensitivi, come ad es. i cardiaci, i pulmonali e poi quelli, generalmente della vita animale, cosicchè la paralisi che ne conseguita è completa. Un esperimento potrebbe far sospettare che almeno pel cuore non tutte le fibre del vago sono attaccate dall'atropina. Difatti in un animale attossicato l'irritazione del moncone periferico può portare acceleramento dei moti del cuore. Or questo fatto è interpretato da SCHMIEDEBERG e TRUHART qual conseguenza dell'immunità di fibre acceleratrici che correrebbero nel par vago delle rane ¹. Però queste fibre acceleratrici non debbonsi ritenere come facienti parte del vago, sì bene come appartenenti al gran simpatico e che per un error di luogo sono affasciati colle fibre del primo; e quindi l'effetto è uno de' più inconstanti, come ad es. la nessuna inibizione che suole alle volte avere la stimolazione del vago per mancanza in esso di fibre moderatorie.

Al di là parè che nel principio non vada l'azione dell'atropina sul cuore, e quindi sembra che non debbesi parlare nè di paralisi, nè di irritabilità diminuita dei centri inibitori, imperocchè mentre dopo che l'atropina ha spiegata la sua azione il vago non domina più regolando i moti del cuore, pure questi si continuano col loro ritmo anche in mezzo ad un pò di acceleramento nel numero delle pulsazioni. Però in seguito l'azione spiegata sul vago l'atropina l'ha anche sui centri inibitori ed i movimenti del cuore divengono tumultuarii.

La giusquiamina qualitativamente agisce come l'atropina ad eccezione dell'influenza che spiega sul cervello e sugli sfinteri, vescicale ed anale. Quantitativamente poi è più energica, a voler giudicare dagli effetti sulla pupilla, imperocchè

¹ Ueber einige Giftwirkungen am Froschherzen. Arbeiten aus dem physiol. Anstalt zu Leipzig. 1870.

dove l'atropina è indifferente alla dose attenuata di $\frac{1}{4000}$ gram., la giusquiamina sul coniglio come sull'uomo, comincia a produrre midriasi già dopo 15 minuti e la sua azione ha raggiunto il suo acme in due ore.

IV. Della muscarina.

La *muscarina* è il principio velenoso del fungo, *Agaricus muscarius* L. s. *Amanita muscaria* Pers. Inutilmente hanno cercato di isolarla SCHRADER, VAUQUELIN, LETELLIER e negli ultimi tempi KAISER¹, APOIGER², KUSSMAUL e BORNRÄGER³, BOUDIER e F. HUSEMANN⁴. Più fortunati O. SCHMIEDEBERG e R. KOPPE⁵ mercè un metodo perfezionato di preparazione sono arrivati ad ottenere purissima la muscarina, un alcaloide fortemente basico, e ne consegnarono gli accurati studii chimici in un lavoro pubblicato nel 1869, data certamente non remota, motivo per cui mi sono permesso ricordare le predette notizie storiche, e non ho voluto trasandare qualche notizia farmalogica che viene in seguito, contrariamente a quanto si è fatto per gli altri veleni precedentemente discussi.

La muscarina è una base più forte dell'ammoniaca e scaccia dalle soluzioni saline gli ossidi di rame e di ferro. Riscaldata si fonde, e ad 80° si abbruna; sopra i 100° si rapprende di nuovo per quindi fondersi un'altra volta sotto più forte riscaldamento, e poi decomporsi collo sviluppo di un odore simile al tabacco. Bollita colle soluzioni allungate di potassa idrata sviluppa dapprima un odore particolare e quindi ammoniaca.

¹ Götting. Diss. 1862.

² Repert, Pharm. VII. 289.

³ Verh. d. naturh.-medic. Ver. Heidelb. I. 48. 1857.

⁴ Die Pilze p. 65.

⁵ Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes. Leipzig. 1869.

A seconda i modi di preparazione, si può ottenere isolato o combinato in sali cristallini il solfato od il carbonato di muscarina.

Gli acidi concentrati, solforico e nitrico, la sciolgono⁴, e le soluzioni sono incolore. Nelle soluzioni del solfato l'acqua di bromo genera un precipitato giallo che subito sparisce. Il jodo, il joduro di potassio, l'acido picrico ed il bicromato di potassa non producono precipitazioni; in cambio l'acido tannico dà un precipitato, ma in soluzioni molto concentrate. Nelle soluzioni di solfato di muscarina il cloruro di argento dà un precipitato cristallino molto splendente. Il cloruro d'oro per contrario dà un precipitato giallo e finamente granulare, e l'acido fosfomolibdenico un altro fiocconoso. Il joduro di potassio e di mercurio nelle soluzioni acide concentrate genera un precipitato giallo ed amorfo, che a poco a poco diviene cristallino, solubile lentamente nell'alcool e con grande facilità nelle soluzioni di joduro di potassio. Dalle soluzioni allungate, mercè reagenti, si separa un precipitato in cristalli ottaedrici ed iridescenti. Il joduro di potassio e di bismuto dà un precipitato rosso ed amorfo, che a poco a poco diviene cristallino, ed è poco solubile nelle soluzioni di joduro di potassio.

Secondo le ricerche di LETELLIER e SPENEUX l'*Amanita bulbosa* Bull. s. *Agaricus phalloides* Fr., oltre un principio amaro, contiene una sostanza alcaloidea solubile nell'acqua, un glucoside che non hanno potuto ottener puro, ma che non si sono perciò astenuti di chiamarlo *Amanitina*⁴. Inoltre BOUDIER da simili funghi ha ottenuto una sostanza sciropposa e fortemente alcalina, chiamata *bulbosina*, ed un'altra massa pura detta anche da lui *Amanitina*. SCHMIEDEBERG e KOPPE, intanto, hanno ragione di sospettare che in entrambi i casi i suddetti autori avrebbero avuto a fare con la muscarina, la quale perciò si

⁴ Ann. d'hyg. 1867 p. 71.

troverebbe non soltanto nell'*Agaricus muscarius*, ma anche nell'*Amanita bulbosa* Bull. Però a non precipitare un giudizio bisogna dire che altri studii ci abbisognano per decidere la questione. Le conoscenze attuali sarebbero più in favore di LETELLIER e SPENEUX, anzichè di SCHMEDEBERG e compagno. Ai reagenti le due sostanze non si comporterebbero ugualmente: la bulbosina e l'amanitina sono precipitate dal joduro di potassio, e la natura di glucoside dell'amanitina non si riscontra nella muscarina. Dippiù gli effetti che producono sull'organismo sono differenti; per l'amanitina è un antidoto il tannino, ed infine è indifferente colle lumache, e non agisce con eguale vigore negli altri animali.

Nell'uomo alla dose di 2-5 millig. e fra due a tre minuti aumenta subito la frequenza del polso, e produce piuttosto insignificante miosi e grande sensibilità alla luce; data per iniezione sottocutanea immanenti si ha un profuso flusso salivare, considerevole afflusso di sangue alla testa, rossore del viso, madore della fronte, senso di barcollamento, leggiero affanno, dolori e borborigmi viscerali, pesantezza di testa, disturbi nella visione e generale sudore.

Negli animali a seconda la dose cominciano i fenomeni di avvelenamento più o men presto (per es. nel gatto amministrando 8-12 millg. i sintomi si manifestano dopo 10-15 minuti, e dando 2-4 millg. i sintomi subentrano dopo delle ore), ma in ogni modo si riducono a profusa salivazione, sensibile secrezione lacrimale, borborigmi ventrali, senso di soffocazione, vomito, emissione di fecci prima dure e poi liquide con grande sforzo. A questi fenomeni, che non durano del resto sino alla morte, fanno seguito: il restringimento della pupilla sino alla scomparsa completa del foro pupillare, diminuzione delle pulsazioni sino ad un minimum determinato, respirazione accelerata ed affannosa, vacillamento nel cammino, ipersensibilità al contatto, infine ritardo dei moti respirato-

rii, la pupilla ritorna nei rapporti normali, compariscono delle convulsioni, ed in mezzo a questo treno fenomenico segue la morte. Nei cani e nei conigli si svolgono gli stessi sintomi ma con minore celerità e si ha bisogno di maggiori dosi.

L'essenza dell'azione della muscarina stà nell'influenza che esercita sull'innervazione cardiaca e sul centro respiratorio. I fenomeni di acceleramento degli atti respiratorii e di dispnea si svolgono anche dopo il taglio del vago, e quindi si devono ripetere non per es. da un ostacolato ricambio gassoso del sangue coll'aria atmosferica, si bene da un'irritazione del nodo vitale. Quando questo è paralizzato la respirazione si rallenta.

Sul cuore agisce anche a minime dosi e ne determina la tranquillità nella più completa diastole, siccome avviene per l'irritazione del vago e dei seni; e se vi ha una differenza, questa consiste nella durata della diastole per la muscarina, giacchè si protrae per ore.

Il cuore sotto l'azione della muscarina non è paralizzato. Se in questo stato vi si porta una stimolazione meccanica od elettrica si destano una o più contrazioni ritmiche dei ventricoli. I seni però restano sempre in diastole, e non partecipano alle contrazioni nemmeno quando essi sono stati la sede dell'irritazione, che di poi si è dovuta propagare ai ventricoli. Questo notevole rapporto può spiegarsi in due guise, cioè a dire, o accettando l'interpretazione di SCHMIEDEBEG secondo cui i centri inibitorii hanno maggiore efficacia sui seni che sui ventricoli, e quindi l'influsso della muscarina si dispiega più nei seni che nei ventricoli; o pure che i centri antagonistici, cioè gli eccitatori agiscono più fortemente sui ventricoli che sui seni. In favore della prima opinione stà il fatto che i seni dopo l'avvelenamento della muscarina restano in diastole più lungamente dei ventricoli, che anzi quelli sono sempre a riposo, mentre questi eseguono delle contrazioni

lente ma ritmiche. Con tutto ciò l'altro modo d'intendere la cosa non è perciò destituito di fondamento.

La muscarina attacca l'apparecchio nervoso intracardiaco e non l'estracardiaco, perchè i suoi effetti restano invariabili anche quando si è tolta ogni comunicazione tra il cuore ed i nervi estrinseci, e la sua azione sui centri inibitori è stimolante, siccome una pruova eclatante se ne ha dalle ricerche combinate dell'atropina e della muscarina. Difatti se ad un animale che per muscarina presenta il cuore in diastole si dà una frazione di atropina, immediatamente il cuore comincia a ripulsare. Quest'azione è così fondamentale che un ulteriore avvelenamento colla muscarina ha poco effetto, nè più nè meno di quanto accade, dietro la stimolazione elettrica del vago, in animali avvelenati con atropina.

Se ora s'invertano l'esperienze, i risultati non sono dissimili. In conseguenza se ad un animale si dà prima l'atropina e poscia la muscarina, il riposo diastolico tarda soltanto a venire, ma si vede il numero delle pulsazioni ben tosto diminuire. Ciò dipende da che l'irritabilità dell'apparecchio inibitore si ripristina gradualmente, e quindi l'irritazione iniziale non è sufficiente a compensare ed a superare la paralisi precedente. Gli effetti si alternano sempre che successivamente si amministrano i veleni: perciò l'atropina rileva il numero delle pulsazioni e la muscarina li diminuisce. Consimili risultati si ottengono adoperando, in cambio dell'atropina, la daturina e la giusquiamina.

Da quanto precede la conclusione da tirarsi è netta: *tra la muscarina e l'atropina vi è un completo antagonismo fisiologico, giacchè mentre l'una eleva in alto grado l'irritabilità dei ganglii inibitori intracardiaci, l'altra la sospende.*

Un tale antagonismo non si limita soltanto ai loro effetti sul cuore. Invece l'esperienza ci fa rilevare che la peristalsi intestinale aumentata sino al tetano e la contrazione quasi te-

AL
MINISTRO DELLA PUBBLICA ISTRUZIONE

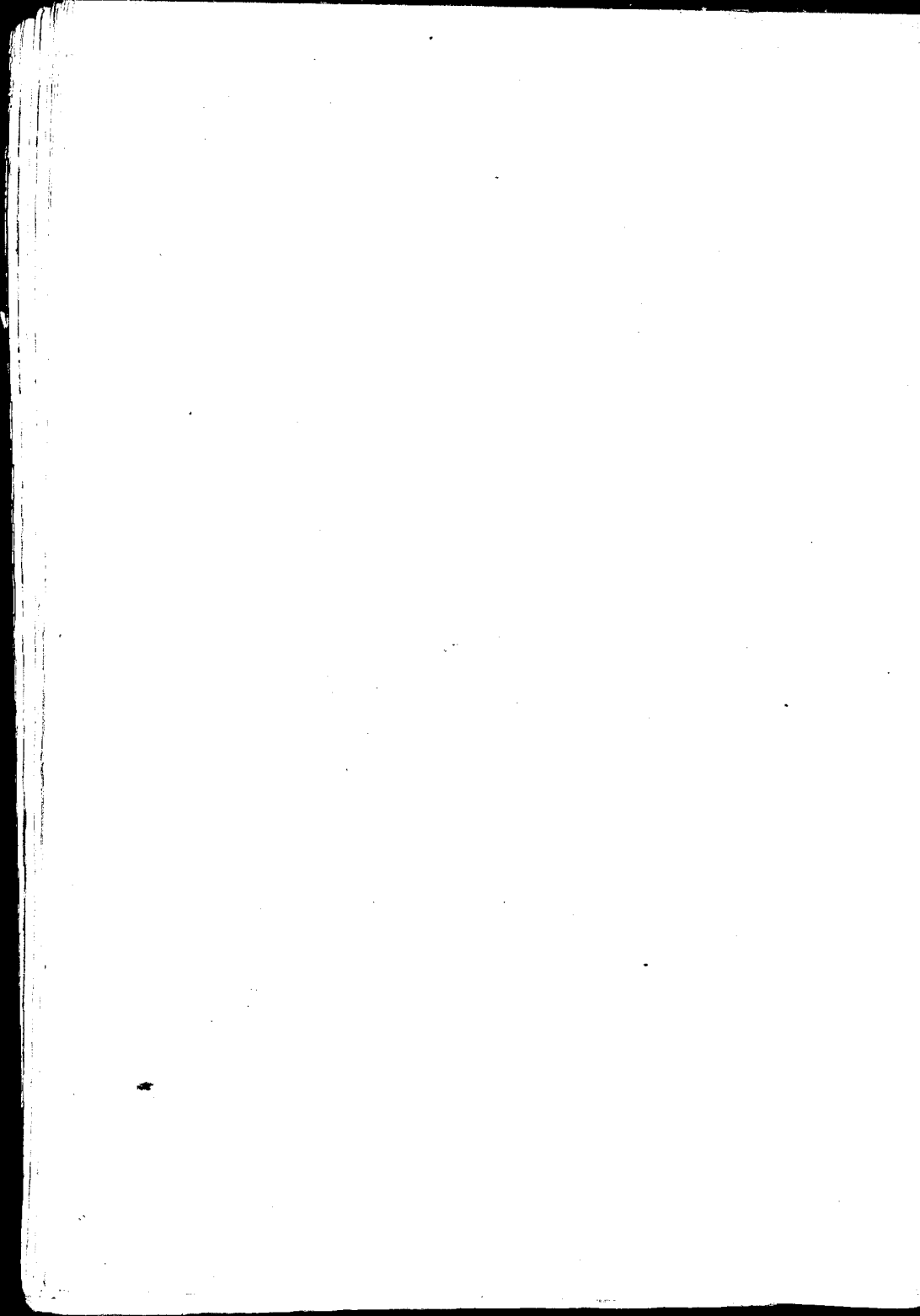
ED

AL CONSIGLIO DI. ETTIVO

DEL REGIO ISTITUTO

DI

STUDI SUPERIORI PRATICI E DI PERFEZIONAMENTO



Illustrissimi Signori

Oggi che alle importanti opere che illustrano il nostro paese sta per aggiungersi quella non meno sontuosa del riordinamento del nostro Istituto di Studi Superiori Pratici e di Perfezionamento non possiamo a meno di non adempiere al nostro dovere di studenti portando cioè a cognizione delle LL. SS. Illme. dei fatti i quali possono avere una grandissima influenza sulla splendidezza dell' avvenire di detta Istituzione.

Già furono pubblicati nei numeri 198 e 209 della Gazzetta di Italia due articoli riguardanti il prof. Ugo Schiff, (1) i quali non erano che un *Compte rendus* della sua condotta morale e scientifica, noi vogliamo proseguire quell'opera già cominciata, perchè l'attenzione delle LL. SS. Illme. sia attentamente e con premura rivolta sul valore individuale e scientifico di un uomo che non può assolutamente figurare accanto a coloro che debbono onorare l'Istituto, Firenze e l'Italia. —

Sembrerà arditezza che giovani studenti vogliano implicarsi in questione di così grave importanza: ma noi domandiamo chi meglio di noi potrà conoscere quali sieno i bisogni e le esigenze dello studente, quali sieno i modi più adatti e più convenienti per insegnargli la scienza, ora che dopo tre anni di esperienza propria abbiamo provato quante difficoltà presenta un metodo d'insegnamento difettoso. Noi chiediamo: non è forse nostro dovere leggere i giornali scientifici e tenerci al corrente della scienza, non è nostro diritto dire una parola in vantaggio del nostro paese?

La molteplicità dei vantaggi che le conoscenze chimiche arrecano

(1) Per chi non lo sapesse preghiamo di non confondere Ugo con Maurizio Schiff fisiologo, poichè per quest'ultimo noi professiamo profondo rispetto.

all' uomo, l' impulso che danno alle industrie ed alle manifatture e la prosperità che queste ultime procacciano al luogo ove sono coltivate, hanno reso oggidì di grande importanza lo studio della Chimica. Noi che conosciamo questa scienza soffrire presso di noi grave difetto vogliamo dire qualche parola sulla causa che ne impedisce la prosperità almeno qui nel nostro Istituto.

Nelle università Germaniche la chimica come tutte le scienze sperimentali più che dalla cattedra s' insegna nei laboratori, ove gli scolari sono obbligati d' intervenire. E l' Illustre Matteucci conformandosi a questo concetto già dei Fontana, Nobili, ed Amici voleva che i professori del Museo nei loro gabinetti e nei loro laboratori ricevessero i giovani studiosi ed insegnaessero loro a lavorare. Ciò pare non intenda il Sig. Ugo Schiff poichè rigettando i voleri di quel grande scienziato che fu, non solo non riceve giovani di buona volontà e d' ingegno eletto, ma ancora contrasta ingiustamente coloro che vogliono dedicarsi alla carriera scientifica, ed impedisce ad altri che ne avrebbero il *diritto* di produrre dei lavori originali nel suo laboratorio; onde è che spesso per ricordargli il suo dovere è mestieri ricorrere al Preside del Museo o al Ministro della Pubblica Istruzione.

Noi crediamo però che lo scopo supremo dello insegnamento sia quello di comunicare allo scolare lo spirito ed il metodo scientifico, lo esercitarne il criterio nella soluzione di questioni scientifiche, ciò facendosi solo col ricevere i giovani nei propri laboratori, collo stare in continue conferenze con essi loro; essendo che la migliore preparazione a qual si voglia carriera sia lo esercizio, e la buona educazione della intelligenza.

I giovani hanno diritto di esser trattati con modi civili, e di non esser derisi esagerando loro le difficoltà della soluzione di un problema: hanno duopo di essere incoraggiati, sensati e corretti degli errori che tutti commettiamo nell' esordire della propria carriera. Prendansi a norma i professori della Germania e molti dei nostri i quali per conoscere le vie più convenienti affinché i giovani intendano ed imparino la scienza, oltre le lezioni cattedratiche fanno conferenze, conversano amichevolmente dopo le lezioni con essi e nei loro pratici esercizi li guidano con affetto di padre, a con gentile e squisita educazione.

Siamo d'avviso che il professore insomma per riuscire utile allo insegnamento dev'essere uomo socievole, deve avere avuto contatto per molto tempo con i giovani e di diverse età. Ora però lo Schiff manca di tutti questi requisiti, egli mostra di non conoscere il vivere della società; tutti sanno come la sua relazione con gli scolari consista nel vederli solo dall'alto della sua cattedra per una sola ora, due o tre volte la settimana, e verso gli esami quattro per togliersi di addosso, com'egli dice, questo *noioso carico*.

Tutti conoscono la vita affaticata menata dallo Schiff in 25 e 30 anni di carriera scientifica, e se dopo tanto lavoro di schiena da così sterili risultati, com'è da sperarsi che si modifichi e frutti qualche cosa di buono per l'insegnamento; che produca con la sua condotta un allievo?

Sappiasi infine che lo Schiff se qualche volta è forzato a ricevere un giovane, mentre nei laboratori specialmente della Germania i professori si compiacciono e fanno plauso allo studente se presenta tale sveltezza di mente da partorire concetti propri, egli anziché incoraggiarlo, iniziarlo nel lavoro ed insegnargli il metodo e l'andamento pratico che più conviene per condurlo a buon fine, lo tiranneggia, lo costringe ad abbandonare il proprio concetto per prenderne uno da lui suggeritogli di poca e nessuna importanza, e guai! se non gli si acconsente: e tutto ciò allo scopo di vedere sul frontispizio delle memoriette la *celebrità* del suo nome.

Che diremo ora del suo modo inesatto di lavorare, e di quelle dilatate e leggere pubblicazioni che nella dotta Germania gli fruttarono biasimo, e che qui in Italia ha creduto venderè quali pregi, quali frutti di scienza? Noi potremmo dimostrarcè ciò facendo un esame critico di tutti i suoi lavori; ed allora ci sarebbe dato di raccogliere larga messe per mostrare come nessuna delle sue numerose esperienze passerà inalterata, e tutto quello che oggi da lui è stato annunziato, l'indomani appena è stato da altri dimostrato falso, o erroneo, o incompleto; avremmo allora campo di provare come nei suoi successivi lavori torni sempre a correggersi e ricorreggersi: avremmo agio di osservare come non abbia maneggiato che sostanze le quali non sappiamo se sieno principi unici o miscugli di più corpi, la maggior parte materie catramose, semi-fluide o resinose, masse informi di colori indefinibili, liquidi che non

hanno punto di ebollizione costante, solidi che fondono fra intervalli di temperatura assai spaziosi; nessuna dotata di quelle proprietà che valgono a distinguere i composti chimici ben definiti dei Wurtz, Lieben, Kekulé, Cannizzaro, Hofmann e di tutti coloro che sanno lavorare.

Noi non possiamo permetterci per ora di passare in rivista tutte queste artificiose pubblicazioni, solo ci limitiamo a dire qualche cosa delle più recenti che hanno il vantaggio della attualità.

Nel giornale di Scienze Naturali ed Economiche di Palermo t. II. si legge che lo Schiff per l'azione dell'anilina sull'aldeide acetica studia una sostanza che dopo la purificazione rassomiglia alla conserva di pomodoro, ma di colore rosso violastro (sic); che per l'azione del prussiato giallo di potassa sulla base dietilenica studia un precipitato giallo sudicio. Poi che dalla sostanza somigliante alla conserva di pomodoro ha separato mercè solubilità nell'alcole degli aggregati sferici coloriti in giallo ed una materia resinosa, mentre dall'altra parte afferma che le proprietà e le relazioni di solubilità di queste ultime due sostanze permettono appena di distinguerle fra di loro. Ora noi domandiamo all'egregio sperimentatore ed osservatore accorto se la sostanza *Conserva di pomodoro* è una sostanza pura, com'è che ora si trova costituita di due diverse sostanze; e se queste due sostanze differiscono pochissimo nella loro solubilità, come mai ha fatto per separarle mercè solubilità?

Nel medesimo giornale si legge che per l'azione dell'Anilina sull'aldeide benzoica lo Schiff ottiene un corpo giallo cristallino mentre Gerhardt e Laurent l'hanno ottenuto in magnifiche foglie bianche risplendenti. E nel seguito si affatica per dimostrare inesatte le esperienze di Borodine poggiandosi sul dato falso che l'anilina abbia reazione alcalina; mentre il più infimo degli scolari conoscerebbe l'anilina avere reazione basica, ma non esercitare reazione alcalina sul tornasole; dal che bisogna concluderne che le sue esperienze sono false e non quelle di Borodine. Infine per l'azione dell'amilamina sull'aldeide benzoica ottiene due liquidi oleosi di colore giallo oscuro e di odore rancido.

In una pubblicazione che non sappiamo con quale diritto lo Schiff chiami *Sintesi della Populina* (V. Nuovo Cimento S.º II t. I) per l'azione del cloruro di benzoile sulla salicina ottiene una ma-

teria terrosa bianca e per l'azione dell'anilina sulla elicina una serie di sostanze sudicie tutte *polveri amorfe di colore giallo oscuro*.

In un'altra pubblicazione che non sappiamo con quale altro diritto chiami *Sintesi degl'Idrocarburi condensati* (V. Nuovo Cim. S.° II, t. II) analizza un liquido che bolle tra 90° e 100°, differenza 10° (!!!) al quale dà il nome di enantilene C⁷H¹⁴; studia un *olio empireumatico* che bolle tra 245° e 260°, differenza 15° (!!!) che chiama C¹⁴H²⁶; un *olio di colore verdastro* bollente tra 320 e 330° differenza 10° (!!!) che chiama C¹⁴H²²; ed una *sostanza peciosa di colore giallo brunoastro* a cui dà la composizione e la formula C¹⁴H¹⁸ — Tutte queste poi con un coraggio inaudito chiama di *punto di ebollizione quasi costante*, credendo con quel *quasi* attenuare la enormità dello sproposito.

Come Le SS. LL. vedono non si finirebbe mai se si dovessero passare in rivista tutte le impurezze che lo Schiff pubblicando ha preteso far credere frutto di importanti esperienze; e ciò non è tutto.

Cosa diremo poi delle esperienze dello Schiff intorno all'azione del percloruro di fosforo sull'anidride solforica che Michaelis (V. Gazz. Chim. t. I, p. 377) ha dimostrate false? Che diremo delle esperienze dello Schiff intorno all'azione dell'ammoniaca sul cloruro di tionile, le quali essendo state rifatte dallo stesso autore (V. Gazz. Chim. t. II, p. 40) tutti i corpi vi ha potuto trovare tranne quello solo che lo Schiff aveva detto prendere origine? Cosa diremo noi della pubblica mentita che lo stesso Schiff dovette ricevere nella Società chimica di Parigi, ove annunciava, fondandosi sulle solite sue esperienze concludenti, che per l'azione dello zinco sull'acido rufigallico si formava antracene, mentre Laut e Grimaux avevano mostrato che si formava un idrocarburo tutto affatto differente? Cosa diremo di tutti quei derivati metallici della anilina dallo Schiff pubblicati nel Nuovo Cimento S.° I, t. XIX che ultimamente H. Vohl (V. Gazz. Chim. t. II, p. 295) ha dimostrato non esistere nè allo stato libero nè allo stato di composti? Cosa diremo della *prima Sintesi di un alcaloide vegetale*, la concina la quale oggi non è più sintesi, ma una impurezza che differisce dalla concina naturale per molte proprietà fisiche e chimiche, non che per la sua azione sull'organismo animale? Infine cosa diremo della *Sintesi dell'acido cinnamico*, (V. Nuovo Cim. S.°

II, t. III: la quale sappiamo con certezza, e lo prova anche chiaramente la memoria che la precede; esser un lavoro del suo aiuto abusivamente dallo stesso Schiff pubblicato come proprio?

Per non annoiare le SS. LL. Illme. noi non ci prolungheremo di più, solo faremo osservare come una sola di queste mentite che avrebbe amareggiata la intiera vita ad un chimico coscenzioso e valente, si è resa invece nello Schiff abituale in modo da passare inosservata tanto ai suoi occhi quanto a quelli del pubblico sovente così severo giudice.

Da quanto abbiamo esposto risulta ad evidenza che la buona educazione e la civiltà sieno dei requisiti indispensabili per un buono insegnante, e che lo Schiff oltre non avere sortito dalla natura nè l'ingegno, nè l'educazione necessaria ad un uomo di scienza, ha pure il grande torto di volere piuttosto pubblicare lavori che farli, come se volesse meglio ingannare il pubblico gettandogli in faccia una faraggine di ricerche abborracciate alla meglio in luogo di compiere lavori collo scrupolo e la coscienza di un vero investigatore di fenomeni naturali, che abbia per iscopo primo dei suoi sforzi la scoperta del vero.

Noi abbiamo voluto dire tutto questo sempre nell'intento che, nel nuovo ordinamento dello Istituto Superiore, si pensi seriamente a mettere al posto di professore di chimica un vero insegnante; e torniamo a ripetere quello che con suppliche speciali abbiamo detto al Governo ed al Municipio di Firenze, che Cannizzaro sarebbe colui che potrebbe degnamente disimpegnarlo. Se poi quest'ultimo non potesse accettare si pensi sul serio a nominare un altro valente scienziato, un secondo Lieben, il quale per la bontà di animo, e per la profonda scienza posseduta lasciò di sè gratissima memoria.

Firenze li 10 Settembre 1872.

PER ALCUNI STUDENTI

EGISTO FONTANELLI

tanica della vescica (dove la continua emissione dell'urina) per muscarina, diminuiscono dapprima e poi scompajono dietro l'amministrazione dell'atropina. Il ptialismo, il più costante sintomo dell'avvelenamento muscarinico in tutti i generi di animali, sarà sospeso dopo l'iniezione sottocutanea di frazioni di atropina, e dà posto ad una notevole secchezza della bocca; anche dopo il taglio della corda del timpano la muscarina e l'atropina hanno i loro effetti. La miosi da muscarina (nel gatto si produce anche per applicazione locale, mentre nell'uomo ciò non si avvera) infine è ostacolata e di poi sospesa dall'atropina.

Cosicchè l'atropina deve riguardarsi come un *reale antidoto* della muscarina, e viceversa; e la loro mutua ed efficace azione può con tutta la sicurezza del successo utilizzarsi in casi di intossicazioni. La via da preferirsi nell'amministrazione è naturalmente la sottocutanea.

V. Della Nicotina.

La nicotina è stata negli ultimi tempi argomento di numerose ricerche fisiologiche. Fra i lavori che si sono succeduti nel ventennio mi piace qui ricordare quello di BERUTTI e VELLA (1851), l'altro di KÖLLIKER (1856), di TRAUBE (1862), di ROSENTHAL (1863), di ERLEUMEYER (1864), di KROCKER (1868), ed infine i più recenti di TRUHART ¹, SCHMIEDEBERG ² e di BOEHM ³, coi quali si accordano essenzialmente le mie ricerche.

I risultati dell'azione fisiologica della nicotina sono molto discordanti. Per quanto riguarda il cuore, era opinione dei

¹ Ein Beitrag zur Nicotinwirkung. Dorpat 1869.

² Untersuchungen ueber einige Giftwirkungen am Froscherzen. Arb. aus physiol. Anstalt. Leipzig. 1870.

³ l. c. pag. 13 e seg.

primi osservatori che la nicotina determinasse sul cuore dei batraci una graduale diminuzione di tutta la sua attività ed un annientamento dell'azione inibitoria del vago. Posteriormente si è visto che piccole dosi irritano il sistema nervoso regolatore (inibitore) del cuore, sia negli animali eterotermi (a sangue freddo), che negli omeotermi (a sangue caldo), e le maggiori paralizzano sia il sistema inibitore che l'acceleratore, però la morte dell'animale non segue alla paralisi del cuore. Conseguenza dell'azione irritante delle piccole dosi è la diminuzione dei battiti cardiaci, e quindi la tranquillità del cuore anche dopo il taglio del vago ed offese del midollo allungato. Non si avvera lo stesso dopo la precedente paralisi del vago mercè l'atropina.

L'esperienze dirette effettivamente dimostrano che dosi infinitesime di nicotina, cioè un sesto ad un decimo di milligrammo, irritano e ne conseguita subito tranquillità diastolico del cuore per la durata di un minuto ad un minuto e mezzo, e poscia tutta l'attività del cuore significativamente s'indebolisce. Maggiori dosi hanno questo effetto sin dal principio, e se in questo stato si va ad irritare il vago, la nota azione dello stesso manca, cioè il cuore non si arresta nei suoi movimenti. Di qui la conclusione è chiara: la nicotina dopo una breve irritazione del sistema inibitore, irritazione che si ha soltanto colle minime dosi, ne annienta l'irritabilità, indebolisce quella del sistema eccitatore, e sospende l'azione del vago sul cuore; e si distinguono quindi due stadii nei fenomeni dipendenti dall'azione della nicotina, e si vorrebbe ammettere nel primo analogia coll'azione della muscarina, e nel secondo coll'atropina.

In quanto a queste analogie di azioni, bisogna riflettere che la seconda per lo meno non può essere completa, giacchè dove nel cuore, sotto l'avvelenamento dell'atropina, non è più possibile produrre arresto dei movimenti nè coll'ir-

ritazione dei ganglii intrinseci nè colla muscarina, simili tentativi sono coronati da successo quando il cuore è sotto l'azione della nicotina. D'altro canto se è vero che in un cuore precedentemente atropinizzato la primaria azione irritante della nicotina manca, ciò dipende dal perchè gli elementi che dovrebbero essere stimolati sono già in paralisi, e la loro irri- tabilità è ridotta a zero. In conseguenza la similitudine della nicotina coll' atropina, oltre che non può essere in tutto esatta, per certi momenti è interamente falsa. Nè maggiormente resiste alla critica l'altra dell'analogia colla muscarina. È vero che nei primi momenti, come questa, l'atropina irrita l'apparecchio inibitore, ma contemporaneamente indebolisce o proprio annulla il sistema acceleratore, cosicchè la sua azione ha il suo carattere particolare pel quale deve meritare un posto distinto nei veleni del cuore. E tanto più, in quanto se si stimola il vago di una rana nicotinizzata con una corrente elettrica per la durata di 15 a 20 secondi, suole conseguitarne, dopo quasi trenta secondi, un'accelerazione dei battiti cardiaci. Siffatta accelerazione permane per tre a quattro minuti, e dipoi ritorna lo stato primitivo. Se la stimolazione dura di più, allora i due susseguenti stadii, cioè quello d'incubazione e di acceleramento sono del pari più lunghi.

Quest'azione, oltre di essere di un alto valore per la farmacodinamia della nicotina, sveglia interessanti riflessioni sulla nevrologia del cuore. Difatti SCHMIEDEBERG e TRUHART per spiegare il suddetto aumento delle pulsazioni in seguito all'irritazione del vago ammettono, che in questo nervo colle fibre inibenti corrono fibre, che stanno in unione coi centri eccitatori del cuore; e mentre la nicotina paralizza quelle, o il pezzo di loro connessione coi ganglii intracardiaci inibitori, resta intatte queste o le acceleranti.

BOENX conferma i dati dei suddetti autori, ne divide l'opinione, che cioè nel vago corrono anche fibre acceleranti, ed

aggiunge che dopo che il cuore è ritornato a battere si può arrestarlo nuovamente con un veleno che agisca direttamente sui centri nervosi intracardiaci. Per parte mia devo dire che l'accelerazione dei battiti cardiaci, dopo la stimolazione elettrica del vago in una rana nicotinizzata, è reale, se nonchè nelle poche esperienze fatte qualche volta mi è fallita, di modo che io non saprei seguire i predetti autori nella loro ultima conseguenza, che cioè nel vago corrono sempre fibre acceleratrici, o possibilmente il centro eccitatore della meccanica del cuore esistente nel midollo allungato, almero in parte, esercita la sua influenza sul centro circolatorio per la stessa via del centro inibitore. L'esistenza di fibre acceleratrici, in cambio, nel vago non è costante, e quando si trovano sono da ritenersi come fibre del simpatico cervicale che corrono per errore di luogo col vago, siccome dimostrò dapprima v. BEZOLD, e siccome è facile di convincersene sperimentalmente e per certi animali anche anatomicamente. Però dobbiamo riconoscere nella nicotina un mezzo efficace d'isolamento di siffatte fibre, ed un veleno che, adoperato su larga scala, sarà tenuto quale ajuto inestimabile per le ricerche delicate della neurologia del cuore.

Le indicazioni terapeutiche della nicotina sin'ora limitate ed anche sconsigliate dai più reputati terapeutisti, sia per l'equivalenza fisiologica con altri rimedii, e sia per la sua facile alterabilità, devono oggi essere prese in seria disamina. REIL ha il merito di aver distrutto il secondo ostacolo fissando quest' alcaloide in combinazioni stabili (ossalati, fosfati, tartrati), e da quanto precede si è visto che la nicotina non può identificarsi cogli altri veleni del cuore. Egli è perciò che razionalmente deve avere le sue particolari indicazioni nei morbi cardiaci e nei pulmonali, e qui già potrei numerarne qualcuno, se non temessi di prevenire quanto la sola osservazione spregiudicata in clinica può competentemente stabilire. Voglio

soltanto ricondurre, che le piccolissime dosi abbassano notevolmente le pulsazioni, e le alte l'accelerano. È una piccolissima dose di nicotina un milligrammo, e basta una tale quantità per fare scendere il polso per es. da 120 battiti a 30. La dose è alta quando si passano due centigrammi per giorno. La diminuzione dei battiti è accompagnata dalla diuresi; viceversa l'aumento è associato a diminuzione dell'urina.

VI. Dell'Aconitina.

Le conoscenze sull'azione dell'aconitina sono in generale ed apparentemente molto discordanti e confuse. Un raffronto poco severo tra le relazioni dei differenti sperimentatori e le rare storie cliniche che si posseggono di avvelenamento di aconitina mettono tale diffidenza nell'animo, e tale sconforto, che non si sa far tacere il sentimento che sorge spontaneo per la poca serietà od almeno per il nessuno accordo tra fatti, che pur si dicono del dominio della scienza. Ma io ebbi già in una solenne occasione a protestare contro siffatti ingiusti, per non dire, leggieri apprezzamenti, e non mi par punto fuor d'opera qui ripetere, che in argomenti sì complessi e delicati (e non sono certamente pochi) la discordanza o la contraddizione non stà nella scienza, si bene negli scienziati. Il che significa, che non tutti coloro che si mettono a sperimentare, a scrivere, e peggio a giudicare, non tutti ripeto sono allo stesso livello di cultura, di abilità di sperimentare, di conoscenza minuta di quanto si è fatto sull'argomento, e di spirito critico severo per scevrare il falso dal vero, il certo dal dubbioso, il serio da quello che non merita alcuna considerazione. Ed una tale considerazione deve massimamente non dimenticarsi nelle cose farmacologiche e tossicologiche, giacchè la più parte delle vecchie e fino ad un certo punto anche delle nuove ricerche in questo campo sono fatte da persone, alle quali è per nulla fa-

miliare la fisiologia, che è certamente la sola base possibile per non edificare sull'arena.

E per intendere la discrepanza che esiste tra i fenomeni prodotti dall'aconitina basta ricordare, oltre a ciò, che l'aconitina non è sempre pura; che ve ne sono di tre sorte, a seconda le fabbriche e le regioni donde proviene, e la pianta impiegata ad estrarla; che un certo numero di effetti è vario, a seconda le dette condizioni ed a seconda gli animali sui quali si è sperimentato. Difatti alterano la purezza dell'aconitina altre sostanze che si trovano con essa nelle piante che la somministrano, e tali sostanze sono un principio amaro, l'aconellina o acolictina, la napellina, la licocotina ec. Le piante dalle quali si estrae sono: l'*Aconitum napellus*, l'*A. variegatum*, l'*A. lycoctonum* e l'*A. ferox*; e le parti impiegate all'estrazione sono le foglie, la radice ec. Or a seconda la specie, a seconda la parte della pianta, ed a seconda del processo chimico si conoscono in commercio tre aconitine: l'inglese, la tedesca e la francese. Tutte e tre non producono identici effetti, cosicchè mentre l'aconitina inglese o di Morson ingenera convulsioni, bruciore alla bocca, formicolio alla cute; la tedesca preparata da GEIGER ed Hesse agisce in cambio a preferenza sulla pupilla che viene dilatata, aumenta la sensibilità del viso (prosopalgia), ed è indifferente sulla cute; ed infine la francese preparata da HORROR si avvicina in tutto molto più all'inglese che alla tedesca.

Inoltre i fenomeni sono differenti corrispondentemente alla forma ed alla via di amministrazione; giacchè mentre l'aconitina anche data per bocca non determina infiammazione del tubo digestivo e quindi vomito e diarrea, queste alterazioni sono prodotte amministrando per bocca l'estratto di aconito.

Infine i sintomi d'avvelenamento per aconito sono diversi a norma della dose tossica, mortale o no dell'aconitina, ed a norma del periodo di avvelenamento. Così la diuresi ed au-

umento della secrezione urinaria è un effetto che non manca mai per SCHROFF, mentre per VON PRAAG tale aumento è insensibile, e per altri manca del tutto. Ebbene tal differenza di opinione dipende dalla dose data. Una dose tossica di aconitina, ma non mortale, finisce per essere espulsa dai reni aumentando la secrezione urinaria. Ciò non avviene quando è in quantità sufficiente per uccidere.

Cosicchè, in conclusione, quella differenza, che si trova tra i sintomi riferiti da uno sperimentatore e quelli di un altro, non è contraddizione, in quanto tutti hanno il loro posto nel gran quadro dei fenomeni prodotti dall'aconitina; ma però tra essi ve n'ha un gruppo fondamentale, incontestato ed incontrastabile, ed è fatto da quei sintomi che si possono chiamare costanti od essenziali, legati all'essenza propria dell'aconitina, e che sono: 1) il rallentamento, l'irregolarità (intermittenza e dicrotismo) e la debolezza del polso sino a scomparire nell'arterie periferiche; 2) il rallentamento e la difficoltà del respiro (dispnea); 3) la diminuzione della pressione; 4) l'abbassamento generale di temperatura; 5) l'aumentata sensibilità del viso; 6) i ripetuti ed interrotti movimenti masticatorii, sintoma che si produce anche quando ad un coniglio per esempio si dà l'aconitina per via ipodermica; 7) e si può altresì annoverare qui la dilatazione della pupilla ad onta dell'opposizione di FLEMING e di PEREIRA, i quali ritengono invece che la pupilla si restringa. Possibilmente questi signori si sono limitati all'osservazione del principio dell'avvelenamento, quando la pupilla acquista un'estrema mobilità e si restringe e si dilata con grande rapidità, ma sempre col predominio del restringimento. Quando esistono le convulsioni esse hanno un carattere speciale, hanno cioè qualche cosa di somigliante all'opistotono.

Se si volessero frattanto ricordare qui le poche esatte relazioni mediche che si posseggono intorno l'avvelenamento di

aconitina, si vedrebbe una precisa corrispondenza tra i sintomi citati ed il fondo di quei quadri dolorosi di fenomeni presentati da individui accidentalmente o crimosamente avvelenati.

I più esatti studii sono stati fatti coll'aconitina tedesca e francese. Il più vecchio lavoro sulla prima rimonta al 1846, anno nel quale F. W. SCHULZ fece una dettagliata pubblicazione sull'argomento ¹. Di poi sono succeduti altri lavori, ma quello che cominciò a mettere esattamente in evidenza l'azione dell'aconitina sul cuore si deve ad ASCHAKUMOW ². BOEHRM nell'anno scorso ha riprese le ricerche sulle rane ³, e qualche tempo prima io aveva studiato lo stesso argomento non solo sulle rane, ma su parecchi mammiferi, servendomi dell'aconitina tedesca e della francese, ed i risultati furono consegnati in un inportante pubblicazione sebbene non scientifica. Ultimamente GREHANT ed altri hanno fatto numerose esperienze sull'aconitina francese.

Se s'inietta una dose minima di 5-20 millgr. di muriato di nicotina in una rana, dopo pochi minuti si ha ad osservare che le contrazioni del cuore divengono irregolari cominciando dai seni, e scorso qualche tempo si producono quasi come dei crampi in mezzo a contrazioni vermicolari, ed interrotti da periodi di contrazioni ritmiche. L'equilibrio tra le contrazioni dei seni e dei ventricoli non è più serbato: quelli entrano in sistole 3 a 6 volte più di questi. Più tardi le diastoli si allungano fino a che il cuore si arresta rilasciato, e le stimolazioni meccaniche, quando la dose tossica non è stata grande, val-

¹ T. W. Schulz. De Aconitini effectu in organismum animale. Marburgi 1846.

² ASCHAKUMOW. Arch. Anat. Physiol. 2. 255. 1866.

³ R. BOEHRM. I. c. p. 18.

gano dopo 10 a 15 secondi a ridestare alcune contrazioni, ma deboli, e ben presto cessano ancor esse per non riprodursi più. Delle parti del cuore le ultime a morire sono i seni, cosicchè mentre i ventricoli stanno a riposo già da qualche ora si osservano ancora dei lampi di contrazioni nei seni.

Se si fa ora in un cane od in un coniglio l'iniezione ipodermica di una dose di aconitina tedesca o francese sospesa in acqua o in semisoluzioni, cominciano a manifestarsi nell'animale ma non prima di dieci minuti i fenomeni di avvelenamento, cioè a dire: aumento del numero dei battiti, seguiti da irregolarità ed incompletezza di contrazioni, cosicchè le sistoli sono quasi vermicolari, i seni si contraggono più frequentemente dei ventricoli, le diastoli ventricolari si allungano, ed infine il cuore in un momento dopo si rilascia e resta fermo col miocardio dilatato e le vene coronarie ripiene di sangue. In questo punto stimolando con una corrente elettrica il gran simpatico, il cuore non si muove, ed agendo direttamente sul miocardio non si destano che parziali contrazioni, quasi vibrazioni contrattili. Prima che il cuore fosse in riposo, stimolando il par vago, mancano i noti effetti inibitorii.

Dietro ciò la conclusione da trarsi sull'essenza dell'azione dell'aconitina e suoi preparati sul cuore è quella, che questo veleno paralizza l'apparecchio nervoso che domina la meccanica del cuore, però prima e completamente il sistema inibitore, e più tardi gradatamente l'acceleratore.

Così i fenomeni anzidetti hanno la maggiore intelligenza, in quanto paralizzate le terminazioni del vago ed i centri intracardiaci inibitori si ha l'umento delle pulsazioni per relativo accrescimento della stimolazione ordinaria dei centri eccitatori; di poi, progredendo l'avvelenamento, s'interrompe la riunione funzionale dei ganglii eccitatori intracardiaci, e la conseguenza n'è la irregolarità e la incompletezza delle contrazioni e lo squilibrio delle sistoli dei seni e dei ventricoli a simiglianza

di ciò che avviene quando il cuore per una causa qualunque muore; da ultimo la paralisi si generalizza ed il miocardio in un momento dato si rilascia, e così irrigidisce, onde le note cadaveriche di un cuore aconitinizzato sono sempre la massima dilatazione del miocardio ed il riempimento estremo dei vasi coronari e soprattutto delle vene.

Боевъ, ammettendo la paralisi del sistema nervoso inibitore, crede ad un'irritazione del sistema nervoso opposto in un *primo tempo*, giacchè secondo lui non si potrebbe spiegare nè l'aumento del polso nelle rane, nè quella sorte di crampi che si osservano interrottamente e per un breve periodo in mezzo a contrazioni vermicolari e talfiata irregolari già descritta nelle rane. Ma chiunque ci ha seguito in questo tessuto delicato difatti, che è il modo complesso di reagire del sistema nervoso del cuore ai differenti veleni, capirà di leggieri che l'aumento del numero delle pulsazioni del cuore in seguito a paralisi dei centri inibitori non è una ragione per ammettere un'irritazione dei centri antagonistici. Non è una ragione, dico, imperocchè se un'ipotesi si fa sul sistema nervoso intracardiaco è quella che i due gruppi di ganglii antagonistici costantemente sprigionano forza, la quale diviene forza viva, cioè a dire arriva a stimolare solo quando ha vinto l'azione opposta degli altri gangli, e che per intenderci una tale azione chiamerò resistenza.

Or, a seconda la maggiore o minor resistenza, la stimolazione o è più rara o più frequente a simiglianza di quanto accade avviando una stessa corrente d'aria per due recipienti, contenenti l'uno una soluzione gommosa, e l'altro dell'etere: avverrà che nel primo essendo la resistenza maggiore, l'aria arriva più lentamente alla superficie ma a più grosse bolle, e nel secondo per condizione opposta le bolle d'aria che giungono alla superficie sono più piccole e sono più celeri.

Or nello stato ordinario la resistenza dei centri inibitori

rappresenta, nei ganglii eccitatori la soluzione gommosa per l'aria, e come questa arriva più tardi alla superficie, così la forza viva delle cellule eccitatrici si estrinseca a maggiori intervalli; ma abolita quella resistenza lo sprigionamento sarà più celere ed in certi momenti anche continuo, donde io mi spiego l'accelerazione del polso ed i crampi che sogliono nel periodo d'irregolarità funzionale del cuore comparire.

Ammessa la paralisi dei ganglii inibitori, cioè tolta di mezzo la resistenza che la forza latente dei ganglii eccitatori doveva vincere per diventare forza viva, la stimolazione deve farsi più facilmente, e quindi il numero delle pulsazioni cardiache deve essere accresciuto. Questa facilità, però, non è efficacia, vale a dire che la stimolazione se è più celere non è per questo essenzialmente più forte, e ciò è provato dall'abbassamento della pressione, dimostrato dapprima da АсНА-
КУМОВ e non contrastato da ВОЕНН, ed in secondo dalla veduta teoretica anzidetta che campeggia oggi in nevrologia per intendere le funzioni delle cellule nervose e singolarmente dei centri automatici. Si sospetta, lo ripeto, che le cellule che compongono questi siano sede di continuo sprigionamento di forza, la quale resta latente fino a che non ha vinto una data resistenza, e dopo ciò diviene viva e si estrinseca in eccitazioni.

La dose minima dell'aconitina nelle rane è di 0,0001 - 0,001 gr. Dopo l'amministrazione di tal quantità subito si ha l'acceleramento del polso. In alcuni casi dopo questo acceleramento il cuore ritorna allo stato primitivo, ma nella maggior parte si svolge la serie dei fenomeni dell'avvelenamento di aconitina, che cioè dopo 10 minuti, nei quali la regolarità del ritmo cardiaco si è mantenuto sebbene più celere, cominciano a comparire i crampi sopradetti, il disquilibrio tra le sistole dei seni e dei ventricoli, l'incompletezza delle contrazioni, i movimenti vermicolari, l'allungamento delle pause, ed infine il riposo. La dose massima poi varia molto a seconda il

preparato che si adopera, l'animale su cui si sperimenta, la via di amministrazione, e lo stato del veleno, se cioè in sostanza o sciolto in qualche mestruo (acqua, alcool, acido).

L'azione dell'aconitina si riprova anche coll'esame dei rapporti tra i suoi effetti e quelli di altri veleni. Qui cennerò brevemente gli esperimenti ed i risultati ottenuti adoperando associatamente l'aconitina e la muscarina, l'atropina e la nicotina.

La *muscarina*, per agire su cuore già aconitinizzato, dev'essere adoperata sul principio dell'avvelenamento, quando cioè non si è arrivato alla paralisi dei ganglii nervosi e quindi al riposo del cuore; giacchè anche se questo non è completo la muscarina non ha effetto di sorta. Per lo contrario applicata nei primi momenti, il cuore resta in diastole quasi istantaneamente. Intanto il riposo prodotto dalla muscarina è in qualche guisa differente da quello causato dall'aconitina. Mentre sotto l'esame della muscarina entrano in tranquillità prima i seni, sotto l'aconitina si arrestano prima i ventricoli, ed i seni continuano a pulsare ancora per alcuni minuti. Inoltre dove il menomo contatto dei ventricoli di un cuore muscarinico arriva a destare contrazioni, tutte le irritazioni meccaniche restano indifferenti nell'avvelenamento aconitico, a meno che l'irritazione non si porta sui seni. Amministrando dell'atropina, della daturina, della giusquiamina un cuore avvelenato con aconitina e muscarina può ridestarsi e muoversi per qualche tempo, sebbene con diminuita energia.

Se intanto l'*atropina* si dà dopo che già il cuore ha subita la sola azione dell'aconitina, e questa si è spiegata completamente, il cuore non reagisce in alcuna guisa. In cambio data prima rafforza un pò le contrazioni del cuore e lo mantiene per più lungo tempo in vita.

Da ultimo se in una rana avvelenata con nicotina si prepari il vago e si dimostri che la sua eccitabilità non è abolita, con-

trariamente all'opinione di SCHMEDEBERG, e poi si amministra una traccia di aconitina, si osserva il cuore precipitare la sua parabola ed arrivare al riposo molto più presto di quanto accade per avvelenamento aconitico. Però se si stimola il vago, allora il cuore non solo accelera i suoi battiti, come è il caso dell'avvelenamento di nicotina, ma quanto il cuore di già completamente a riposo ritorna a pulsare. Cosicchè quell'azione particolare della nicotina di salvare le fibre eccitatrici che corrono col vago non si perde nell'avvelenamento misto di nicotina e di aconitina. Però non si può dire questo in modo assoluto, ed è ammissibile solo fin dove è possibile concepire un' incompleta azione dell'aconitina, o pure un residuo di eccitabilità dei ganglii acceleratori e che si può destare sotto la stimolazione elettrica. Difatti se si fa prima agire la nicotina in un animale e colla stimolazione del vago si mette in evidenza che le fibre acceleratrici dello stesso esistono e sono state conservate, l'amministrazione sussecutiva dell'aconitina ha il suo effetto, ma prima che sia completo l'eccitazione del vago può agire come si è detto. Ciò vale a fare intendere i fenomeni dell'avvelenamento associato di aconitina e nicotina.

Volendo ora dall'esperienze fisiologiche trarre conclusioni per un' indicazione terapeutica razionale dell'aconitina, ci dovremo subito dichiarare contro coloro che l'adoperano come diuretica e diaforetica. Ma non sapremmo condannare coloro, contro quindi l'opinione di non pochi ed anche illustri terapeutisti, che l'adoperano con grande confidenza in tutti quegli stati nei quali bisogna fiaccare l'attività del cuore, abbassare la pressione e diminuire la temperatura. La sola clinica poi può stabilirne il relativo valore nella febbre, nelle forti emorragie, nelle iperemie particolarmente del cervello, e fin'anco nelle convulsioni.

VII. Della Delfinina.

Quest' alcaloide è poco adoperato, ma non manca di alcune importanti proprietà, per le quali un impiego un po' più esteso sarà pienamente giustificato. ORFILA è stato il primo a studiarne l'azione tossica, e di poi TURNBULL ¹, ROERIG ², FALK e ROERIG ³, L. v. PRAAG ⁴, DORN ⁵, ALBERS ⁶, DARDEL ⁷, BOEHM ⁸, ed altri. Quei, però, che tra essi hanno studiato l'azione del veleno sul cuore sono FALK e ROERIG, v. PRAAG, ALBERS ed ultimamente BOEHM.

La delfinina si è adoperata o sola sciolta nell'alcool, o pure sotto forma salina (solfato, muriato, tartrato). Nel primo stato è assai più energica, e tra i sali il nitrato è il più letale. In quanto all'azione FALK e ROERIG dicono che i battiti del cuore dopo piccolo acceleramento diminuiscono, indi divengono irregolari ed in ultimo si arrestano. BOEHM adoperando sia piccole (0,0005-0,004 gm.) che grandi dosi (0,005-0,01) ha confermata la diminuzione dei battiti senza il precedente acceleramento, meno in alcuni casi, nei quali del resto il cuore non era isolato dai suoi nervi estrinseci che in mille guise e colla più grande facilità ne possono alterare il numero. La diminu-

¹ TURNBULL. On the medical properties of the natural order Ranunculaceae. L. 13.

² ROERIG. De effectu Delphinini in organismum animale. Marburgi 1851.

³ FALK UND ROERIG. Arch. physiol. Heilk. XI. 3. 528.

⁴ L. v. PRAAG. Arch. path. Anat. VI. 3. 4. 385, 435. 1854.

⁵ DORN. Diss. de Delphinino, observationes et experimenta. Bonn 1857.

⁶ ALBERS. Allgm. Ztschr. Psych. XV. 348. 1858.

⁷ DARDEL Recherches chimiques et cliniques sur les alcaloides du Delphinium staphisagria. Montpellier 1854.

⁸ BOEHM. l. c.

zione del polso cardiaco si sviluppa al principio lentamente, la diastole non si compie in un momento, il ritmo è alterato, ed avviene alle volte che la sistole dei seni e dei ventricoli è isocrona. Scorso un tempo variabile secondo la dose, ma non prima di 20 a 25 minuti, tutto il miocardio presenta contrazioni peristaltiche e crampi, ma in forma meno spiccata dell'avvelenamento aconitinico, e per un corto stadio. Seguono poi contrazioni uniformi, ma a lento ritmo, la diastole è lunghissima, la sistole poco energica, i seni si contraggono più dei ventricoli, ed in questo punto sopraggiunge la morte oltre la quale si continuano per poco i movimenti. I ventricoli, se si arrestano si fermano a mezza diastole, ma le irritazioni meccaniche, chimiche ed elettriche restano indifferenti. Quindi si ha da fare con uno stato essenzialmente paralitico. I nervi vaghi perdono ben presto il loro influsso sui movimenti del cuore. La più forte corrente elettrica, che si avvia per essi, non apporta nè l'arresto, nè il rallentamento e neppure un'accelerazione. Quasi lo stesso dicasi della stimolazione diretta dei seni, giacchè ove è molto facile arrestare i moti cardiaci con una stimolazione in questo punto, nell'avvelenamento per delfinina è quasi senza effetto una tale stimolazione. Nessuno dei veleni sin'ora detti è capace di modificare in alcuna guisa il corso dei fenomeni dipendenti dalla delfinina.

L'azione, quindi, della delfinina pare che sia paralizzante, e si spiega non soltanto sugli apparecchi nervosi, quanto anche sul miocardio. Su quale dei due elementi agisca prima non si sa per ora ben dire: secondo il principio stabilito di già innanzi intorno il modo di agire degli alcaloidi, dovrebbero essere i nervi i primi ad essere attaccati dal tossico in esame; ma l'esperienza non è favorevole a questa conclusione teorica, e la risoluzione di questo quesito deve attendersi da studii ulteriori.

L'indicazione ordinaria terapeutica della delfinina è em-

pirica. Razionalmente dovrebbe giovare allorchando si ha bisogno di un deprimente dell'attività cardiaca. Agendo essa come paralizzante sia sui nervi del cuore che sul miocardio, l'effetto ne dovrebbe essere sicuro.

VIII. Della veratrina e dell'antiarina.

Molti sono i lavori che si sono succeduti sulla veratrina, ma pochi tra essi hanno preso a considerare in modo speciale l'azione di questo alcaloide sul cuore. Senza dubbio dobbiamo a V. Bezold ed Hirt ¹ le prime notizie esatte intorno l'argomento. Secondo essi la veratrina irrita dapprima, e per breve tempo, ed indi paralizza i centri nervosi del cuore. A vaghi intatti subito dopo l'amministrazione avviene il rallentamento delle pulsazioni, è poscia tra 3 m. ad un ora segue la morte coll'arresto completo dei moti del cuore. Quando precedentemente si è tagliato il par vago, allora al rallentamento precede l'accelerazione dei moti del cuore. Tutto ciò fa dire, che i fenomeni che si svolgono, in parte, si devono ripetere dall'azione del veleno sui centri nervosi, cardiaco e vascolare, esistenti nel midollo allungato. Difatti che agisca anche sul centro vascolare o in altri termini sul centro dei nervi vasomotori, si prova coll'esperienze emodinamometriche, dalle quali risulta che dietro l'amministrazione della veratrina la pressione del sangue diminuisce, tagliato o no il vago. Però nel primo caso precede un breve aumento, che si spiega coll'irritazione riflessa del centro vascolare mercè il taglio del vago ed anche per la

¹ Untersuchungen aus dem physiologischen Institut zu Wurzburg. Heft. I. 73

L. Hirt. Veratrinum quam habeat vim in circul., respirat. et nervos motorios. Vratislav. 1867.

diretta azione del veleno, che anche qui dapprima irrita ed indi paralizza.

È da notarsi che le contrazioni ventricolari hanno forma tetanica, cioè a dire durano anche oltre un mezzo minuto, e quindi non si possono ritenere che per contrazioni tetaniche.

Analogamente agisce la veratrina su tutti i muscoli striati, la cui irritabilità viene dapprima aumentata e poscia estinta. Cosicchè quando si applichi un irritante qualunque, sia dei nervi che della sostanza propria del muscolo, questo non risponde, come d'ordinario, con una breve contrazione, ma in cambio si contrae in forma tetanica che a poco a poco si scioglie. Lo stesso effetto si ha quanto si è dato antecedentemente il curare e si è con ciò paralizzato l'insieme delle terminazioni dei nervi motori nei muscoli.

Le esperienze che si ripetono spesso con scopo scolastico confermano precisamente quanto si è sin qui esposto. Dosi, e sono già grandi di 0,0005 a 0,05 gm., dopo venti e trenta secondi dall'iniezione diminuiscono gradatamente il numero delle pulsazioni, allungando le sistoli e le pause. Quando le pulsazioni sono ridotte alla metà si fa notevole il tetano ventricolare. Le sistoli possono durare fino ai 20 e 30 secondi. Stando le analogie di azione della veratrina su tutti i muscoli, BOEHM ha voluto ottenere la curva grafica del cuore nello stato tetanico, a simiglianza di quanto si fa per i muscoli, e per ciò si è servito del metodo escogitato da COATS e già adoperato nello studio dei veleni da SCHMIEDEBERG. Siffatto metodo consiste di mettere in comunicazione i seni con un vaso contenente siero del sangue, e l'arteria con un manometro, che va a scrivere, mercè un galleggiante, sul tamburo dell'ordinario Chimografo. Il veleno si dà al cuore col siero, dopo che già si sono ottenute delle curve normali. S'intende già che queste esperienze si eseguono sul cuore de' batraciani o di rettili, il quale sopravvive, come si sa, a lungo estirpato dall'a-

nimale. Or le curve ottenute sotto l'avvelenamento veratrico sono essenzialmente quelle che si ottengono dagli altri muscoli striati nell'identiche condizioni, cioè a dire la curva ascende rapidamente allo stesso livello per un pezzo, avendo il cuore raggiunto al più presto la più alta sua contrazione. La parte rettilinea della curva è sei a dodici volte la parte ascendente ed è la contrazione tetanica del ventricolo, e la porzione discendente è anche più lunga, e corrisponde alla pausa tra due sistoli. Dalla tavola data da BOEHM di varie curve rilevo che la più lunga è di 39 secondi, la più breve di 13. Una curva simile v. BEZOLD ed HIRT l'hanno ottenuta sottoponendo il cuore ad una corrente d'induzione.

Le ricerche associate poi della veratrina con altri veleni dà i seguenti risultati: un cuore, arrestato in diastole per avvelenamento muscarinico, ripiglia i suoi movimenti colla muscarina, ed in generale nè la fisostigmina, nè l'atropina e nè il curare valgono a modificare il corso dei fenomeni prodotti dalla veratrina. Il cuore, però, per quanto muore assolutamente sotto questo veleno, pure resiste più di tutti gli altri muscoli ed anche di tutto l'animale.

L'azione adunque della veratrina pare, che si spieghi sugli apparecchi nervosi eccito-motori, ed anche più direttamente sul miocardio. Sul principio ne altera l'irritabilità e poscia finisce per estinguerla.

Analogamente alla veratrina si comporta l'Antiarina, l'alkaloide dell'Upas Antiar; che anzi i fenomeni tutti ne sono assai più eclatanti, e brillantissime riescono le contrazioni tetaniche ventricolari ¹.

Dal modo di agire della veratrina sul cuore, se ora si vuol tirare una conclusione utile alla terapeutica, si deve dire che

¹ NEUFELD. Ueber die Wirkungen des Upas Antiar. Studien des physiolog. Instit. zu Breslau. 3 Hefte. — v. BEZOLD l. c. p. 113.

le più ordinarie sue indicazioni nelle pulmoniti e nelle febbri devono essere di molto corrette, sì che la sfiducia colla quale questo rimedio oggi è guardato è un un eccellente correttivo alla poco piena conoscenza che si ha della sua azione da coloro che ne devono fare uso. Come, intanto, deve maneggiarsi in clinica questo rimedio stando sempre nei confini dell'indicazione razionale, ed in quali casi più particolarmente deve adoperarsi, io spero di discuterlo al più presto in un articolo particolare, stante l'importanza dell'argomento e le disparate vedute dei clinici al riguardo.

IX. Della Coniina.

La coniina è un prodotto facilmente decomponibile, e perciò non solo è difficile a stabilirne la dose tossica, quanto è spiegabile la contraddizione tra i risultati sperimentali dei differenti ricercatori, ed in parte la differenza e talvolta antagonismo di azione nei differenti animali. Tra quelli, che per lo passato si sono occupati di questo veleno, merita particolare menzione il KÖLLIKER, il cui lavoro cominciò a specificare l'azione della coniina sul cuore ¹. Egli infatti constatò che agisca poco energicamente sul cuore; che la forza delle contrazioni ventricolari anche a forti dosi viene ad essere poco alterata, e che sul cuore come sugli altri si comporta come il curare, cioè attacca essenzialmente le terminazioni periferiche dei nervi motori, e pochissimo o niente i centri ganglionici. Quindi sul cuore ha pochissima azione e si limita, quando è amministrata a forti dosi, a diminuire l'energia delle contrazioni. KÖLLIKER ha fatto i primi esatti studii su questo veleno ².

Nelle prove sperimentali ripetute, amministrando 0,001 -

¹ KÖLLIKER. Arch. f. path. Anat. X. 3. 1. 1856.

² KÖLLIKER, Virchow's Arch. X. 3. 1. 1856.

0,003 gm., si è visto che le sistoli ventricolari si fiaccano, divengono anche di minor numero, ma la tranquillità non si arriva mai ad ottenere, ad onta che si aumenti la dose. L'irritazione del vago o non ha azione, o pure l'ha debole e dopo un certo tempo, il che è a da intendersi per incompleto avvelenamento. All'incontro ha il suo effetto l'irritazione diretta dei seni. Associata alla muscarina, questa non è ostacolata nel suo effetto quando è data dopo la coniina, e perciò mentre il cuore continua a battere sotto l'impero della coniina cessa e si arresta in diastole colla muscarina. E quando primitivamente si è dato quest' alcaloide ed il cuore si è arrestato, la coniina amministrata in seguito resta indifferente.

Da questo cenno si desume facilmente, che l'indicazione razionale della coniina si limita contro i crampi tetanici dipendenti da stimolazioni periferiche lungo i tronchi nervosi. È delusoria quella contro l'esaltazione del potere eccitomotore del midollo spinale, la quale sostiene essenzialmente i fatti tetanici generali, ed è infine irrazionale il ritenerla con PEREIRA, GALLARD ed altri come antiooto della stricnina. La coniina non agisce sui centri nervosi, e l'amministrazione di essa come della curarina nelle forme tetaniche ha il carattere di un'indicazione sintomatica, la quale perciò non deve sempre riuscire, perchè non sempre lo stesso sintoma è conseguenza di identici fattori. E qui poi molto meno, perchè fatti tetanici riconoscono ordinariamente quali condizioni produttrici tali, contro cui la coniina non può avere efficace azione.

Empiricamente poi la coniina ha un esteso uso e nelle più diverse malattie, ma le conoscenze sperimentali oggi possedute non le danno la sanzione teorica. Sarebbe quindi uno studio molto fecondo codesto, ove qualche terapista, nutrito di buoni studii fisiologici ed al corrente della letteratura medica sull'argomento e della più esatta tecnica sperimentale, vi si accingesse con indipendenza di giudizio e costanza.

X. Della Fisostigmina.

La fisostigmina o il principio attivo della fava di calabar è riconosciuto come il più potente miotico, e i numerosi dati sperimentali e l'uso generale degli oftalmologi parlano in favore del grande accordo che vi è nel considerare almeno il risultato finale dell'azione di questo veleno sui movimenti dell'iride. Non è lo stesso per la sua azione sul cuore, giacchè mentre FRASER per esperienze fatte su sè stesso, colla vertigine, la nausea, i disordini visuali, nota anche una irregolarità ed una diminuzione dei battiti del cuore ¹, VÉE e FRONMÜLLER non l'hanno potuto verificare adoperando altresì maggiore dose di preparato ². Però FRASER ha riconfermato i suoi dati colle ricerche sugli animali e propriamente sul cuore di rana ³, ed ha stabilito che grandi dosi generano dapprima rallentamento e quindi riposo diastolico del cuore, e le piccole dosi o producono lo stesso, o pure soltanto graduale diminuzione dei battiti. L'irritazione del par vago ha sul principio il suo ordinario effetto, e solo quando la paralisi generale, che pel resto il veleno causa, si è svolta, allora si estingue anche il potere inibitore del decimo. A simili risultamenti sono giunşi WESTERMANN ⁴ e LASCHKEWITSCH ⁵, e quest'ultimo ha fatto notare che il cuore sotto l'azione dell'estratto della fava di calabar di-

¹ FRASER, Edinb. med. J. Sept. 1863.

² A. VÉE, Rechr. chim. et phys. sur la fève du Calabar, Paris 1865.

FRONMÜLLER, Deutsch. Klinich, 1865, 35.

³ FRASER, On the physiological action of the Calabar bean. Edinb. 1867.

⁴ WESTERMANN. Untersuchungen über die Einwirkungen der Calabarbohne. Dorpat 1867.

⁵ LASCHKEWITSCH. Virchow's Archiv. vol. 35, p. 291.

venta insensibile all'irritazione elettrica, e dall'influsso del veleno non è punto liberato col taglio del vago. Tutte l'esperienze di codesti signori sono state eseguite coll'estratto della fava di calabar ed ordinariamente si continua ad usarlo a preferenza, perchè si trova più facilmente; ma oggi è anche possibile avere senza pena l'alkaloide, e BOEHM³ difatti con esso ha sperimentato, ed io medesimo direttamente coll'alkaloide ho ripetuto alcune esperienze.

Io mi accordo con BOEHM nell'affermare contro le conclusioni di FRASER e LASCHKEWITSCH che il cuore sotto l'azione della fisostigmina non soffre notevoli cangiamenti, la qualità dei battiti resta pressochè invariata, la quantità poco ne risente, ed in ogni caso non mai si osserva l'arresto in diastole qual conseguenza dell'attività della fisostigmina. Però il vago perde sollecitamente la sua azione inibente, e meno sollecitamente ma lo stesso accade pei seni venosi, sì che la loro irritazione non ha effetto. Sul principio stimolando quest'ultimi si ha un rallentamento, ma non si arriva più ad ottenere il riposo diastolico; più tardi in cambio si ottiene acceleramento dei battiti durante l'irritazione, e cessata questa si ritorna al numero dei battiti precedenti, ma del periodo del rallentamento. Eguali effetti si hanno se si stimolano direttamente i seni cardiaci. La muscarina non ha alcuna azione sul cuore che si trova sotto l'impero della fisostigmina, e perciò non si osserva menomente il riposo diastolico che suole in altre circostanze seguire immediatamente all'applicazione di quel veleno. E quando si è data prima la muscarina e si è ottenuto la tranquillità diastolica, la fisostigmina rimette subito in movimento il cuore, anche più efficacemente di altri veleni, che agiscano in modo consimile.

Questa differenza notevole coi primi sperimentatori forse si

³ BOEHM, l. c. p. 80 e seg.

potrebbe spiegare per la contemporanea paralisi dei centri eccito-motori, la quale farebbe intendere il rallentamento dei battiti da essi osservati; ma quando ci ricordiamo che l'irritazione dei seni accelera i moti cardiaci, allora si ha la prova che l'eccitabilità di questi centri si è conservata. Solo è da determinarsi se resta la stessa sino agli ultimi momenti, o se pure non si estingue. Di più bisognerebbe ripigliare con maggior rigore le ricerche coll'estratto della fava di calabar per vedere se la purezza o no dell'alcaloide gli toglie qualche proprietà. ВОЕНН assicura che, dopo avere sperimentato colla fisostigmina, ha ripetuto le ricerche coll'estratto, ed i risultati sono stati identici. Io però non ho fatto altrettanto e non so dire nulla in proposito.

In conclusione la fisostigmina agisce sul cuore, ed il suo effetto si spiega sull'apparecchio nervoso inibitore, che ne resta paralizzato.

VON BEZOLD e GÖTZ ¹, e dopo di essi ARNSTEIN e SUSTSCHINSKY ² hanno sostenuto che la fava di calabar sia antagonista dell'atropina, che faccia arrestare il cuore in diastole per irritazione dei centri inibitori, e che arriva sino a sospendere l'azione dell'atropina. SCHIFF trattando dei veleni miotici ha toccato la quistione dell'antagonismo di questi due veleni, ma si è pronunziato per esso solo in quanto riguarda l'azione di entrambi sui movimenti dell'iride. L'esperienze suddette dimostrano più che giusta la sua riserva, e difatti per ciò che riguarda l'azione sul cuore la fisostigmina più che antagonista è un veleno che ha la stessa azione dell'atropina, e forse s'incontreranno ad avere l'istessa azione sugli altri organi. Gli oftalmologi però che ne fanno più di tutto uso trovano per proprio conto l'appoggio nell'esperienze; ma non sarebbe però

¹ Centralblatt für med. Wissenschaft. 1867.

² Untersuchungen aus dem physiol. Institut zu Würzburg. 1868.

punto da trascurarsi qualche tentativo di sostituzione colla muscarina, che a norma di quanto in altro numero si è esposto alla prestezza dell'azione accoppia un completo antagonismo coll'atropina in tutti gli organi, sui quali si è il loro effetto studiato.

XI. Della caffeina.

La caffeina è sicuramente uno dei più notevoli veleni del cuore, sebbene non se ne sappia la precisa azione. L'osservazione fa vedere che quando si è amministrata la caffeina, il cuore da principio accelera ed indi diminuisce il numero e l'energia dei suoi battiti, ma non si è determinato se ciò avvenga perchè agisce sulla sostanza propria del cuore come vuole JOHANNSEN, o pure sul vago secondo LEVEN, o su entrambi secondo l'opinione di VOIT. Una tanta incertezza del resto non deve far meraviglia. La caffeina è l'alcaloide di due piante (tè e caffè), colle quali si apparecchiano due infusi aromatici generalmente usati dai popoli civili, e ritenuti per lo passato sino ad un certo punto anche come alimenti. Dacchè LIEBIG e ROCHLEDER li esclusero per speculazione teorica dagli alimenti; e le ricerche di LEHMANN diedero un posto tra i veleni alla caffeina ¹, una serie di lavori si sono succeduti, tra i quali noto quello di FALCK e STEUHMANN ², quello di A. MITSCHERLICH ³, e di VOIT ⁴, KURZAK ⁵, LEVEN ⁶, AMORY ⁷, PRATT ⁸,

¹ LEHMANN. Lehrbuch d. physiolog. Chem. t. I. p. 336. Leipzig 1842.

² FALCK e STEUHMANN. Arch. f. path. Anat. XI. 324, 481.

³ MITSCHERLICH A. Der Cacao. Berl. 1854, p. 84.

⁴ VOIT. Untersuchungen über den Einfluss d. Kochsalzes, Cafées ec. M. 1860, p. 67.

⁵ KURZAK. Ztschr. d. Aerzte z. Wien. N. T. III. 40. 1860.

⁶ LEVEN. Archiv. d. Physiol. t. I. p. 179, 470. 1868.

⁷ AMORY. Boston med. and surg. Journ. F. 17. 1868.

⁸ PRATT. Ibid. II. 6. 1868.

BRILL ¹. Con tutto ciò le quistioni si sono appena abbozzate, ed oltre il nessuno accordo tra i sperimentatori intorno l'azione della caffeina sul cuore, e l'azione sua tetanizzante sui nervi o direttamente sui muscoli, non si sa per es. che quantità di caffeina si prende con una tazza di tè e di caffè, e di quanto influiscono sulla stessa il grado di abbrustolimento, ed il modo di preparazione dell'infuso. Infine non si è cercato sin'ora di determinare se l'azione della caffeina è differente da quella dell'infusa, e quali sono per avventura le sostanze che, oltre l'alcaloide suddetto e gli olii empireumatici, contribuiscano a dare efficacia al caffè. AUBERT ed HAASE recentemente hanno studiato con una certa larghezza queste quistioni, ed i risultati l'hanno consegnato in due particolari pubblicazioni, il secondo in una dissertazione inaugurale che deve considerarsi quale comunicazione preliminare dell'altro lavoro più dettagliato di E. AUBERT uscito nel fascicolo di un mese fa dell'*Archivio di fisiologia* di PFLÜGER ².

L'importanza delle quistioni trattate ed il valore che possono avere per l'uso giornaliero del tè e del caffè mi determinano a dare una notizia estesa delle quistioni più importanti, facendo astrazione dal carattere di questa pubblicazione.

Dagli studii di BRILL, condotti sotto la direzione di FALK, e da quelli di AUBERT si ha che nel caffè crudo il contenuto centesimale di caffeina è

per quello del Ceylan	0,87
» Plantation	0,54-0,83
» Martinica,	0,36
» Alessandria	0,24

¹ BRILL W. Das Caffein. Eine pharmacolog. Monag. Marburg. 1864.

² HAASE. Untersuchungen über die Wirkung des Coffeins, Rostok. 1871.

AUBERT H. Über d. Kaff. und über die Wirk. d. Coffeins. Bonn 1872. Pflüger Arch. p. 589-628.

per quello del Giava	0,25
» Mokka	0,21
» Cajenna,	0,20
» S. Domingo	0,17
» Mocca	0,6

Le cifre date da PAYEN nei *Comptes rendus* e ripetute poscia nel suo libro sulle sostanze alimentari si devono considerare soltanto come approssimative ¹. Difatti egli ammette di caffeina 0,7 pCt. e di clorigenato di potassa e di caffeina 3,5-5 pCt., sostanza questa che contiene almeno il 20 pCt. di caffeina, e perciò in ultima analisi verrebbe la caffeina ad essere nella proporzione del 0,9 pCt. Or il Dott. WIRTE a richiesta di AUBERT ha fatto analizzare nella sua fabbrica recentemente il caffè, e su 25 chilogrammi dello stesso si sono trovati 166 $\frac{2}{3}$ grm. di caffeina, il che importa quasi il 0,6 pCt.

Intorno alla quantità della caffeina che si trova nell'infuso le cifre sono anche più esageramente disperate. Secondo il FRENCHES l'infuso apparecchiato con 16 $\frac{2}{3}$ grammi di caffè contiene di caffeina 0,26-0,3 grm. ². Secondo LEVEN il caffè ha la grandissima quantità del 17 pCt. di caffeina, e quindi secondo lui: chaque individu, dans la consommation journalière, absorbe en moyen 1,7 grammes de caféine par jour! ³ Una tal cifra evidentemente è paradossale, e si dovrebbe attribuire ad uno sbaglio tipografico se l'autore non ci insistesse e non la ripetesse più volte.

Tenendo conto della caffeina che va perduta coll'abbrustolimento degli acini, della potenza di sottrazione dell'acqua

¹ Comptes rendus 1846 t. XXII. p. 724 e t. XXIII. p. 8 e 244. Des Substances alimentaires. Paris 1856, p. 220.

² Handwörterbuch der Physiologie III, p. 720.

³ Archives de Physiologie normale e pathologique t. I. p. 185, 1868.

bollente sul caffè abbrustolito e macinato, e della quantità residuale nel *caput mortuum* del caffè, nella posa, AUBERT stabilisce: 1. che tutta la caffeina contenuta nel caffè macinato, anche quando non si adopera l'acqua così fortemente riscaldata, come avviene nell'uso giornaliero, passa quasi tutta nel filtrato. Solo $\frac{1}{5}$ resta nella posa, che lo cede quando se ne fa il decotto; 2. che col l'eccessivo abbrustolimento poca caffeina va perduta, cosicchè in due filtrati ottenuti da 100 grm. di caffè, abbrustolito fortemente l'uno e debolmente l'altro, nel primo la quantità della caffeina era di 0,927 grm., e nel secondo di 0,987 grm. Come si vede la differenza non è notevole, ma si riduce a zero quando si pensa che dal caffè fortemente abbrustolito da diventar nero l'acqua sottrae più facilmente ed in maggior quantità la caffeina. Onde mentre nel residuo del primo filtrato si conteneva soltanto 0,049 pCt. di caffeina, in quello del secondo venendo dal caffè più debolmente abbrustolito la caffeina residuale giungeva a 0,141 pCt. Di qui emerge un' applicazione, ed è che non è razionale l'uso giornaliero quando si adopera sempre la stessa quantità di caffè, comechessia abbrustolito, per la preparazione di una tazza d'infuso; ed in ogni modo è falso quando LIEBIG ha per tanto tempo insegnato che: « negli acini abbrustoliti sino al nero non vi è più caffeina, e la bevanda che se ne prepara non ha che il nome di caffè. » Da quanto si è detto, in cambio, il caffè in tali condizioni abbandona all'acqua maggiore quantità di alcaloide, sebbene una piccola porzione se ne sia prima perduta; e se un precetto si deve dare per apparecchiare questa bevanda tanto comune è quello, che si debbe rimettere tutto al gusto sia pel grado dell'abbrustolimento, che pel modo della sottrazione per infuso o per decotto propriamente detto. E la quantità di caffeina che si prende con una tazza di caffè fatto con $16\frac{2}{3}$ grm. di sostanza (calcolando gli acini crudi) è secondo AUBERT di 0,1 sino a 0,12 grm.

Lo stesso ha analizzato coll' identico processo del buonissimo tè, ed ha trovato di caffeina (teina) approssimativamente il 2 pCt., e perciò *una tazza d'infuso di tè preparato da 5-6 grm. di foglie contiene egualmente 0,1-0,12 di caffeina.*

L'autore assicura che a norma di questi dati regola da molto tempo l'uso domestico del tè e del caffè.

La caffeina non è il solo principio attivo del caffè. Mentre l'iniezione nella giugulare di 10-15 centimetri cubici di infuso di caffè contenenti appena 0,04 grm. di caffeina ammazza sollecitamente un coniglio in mezzo a tremori, convulsioni, ed accelerazione di polso e di respiro, dati 0,05 grm. di caffeina nell'istesso modo non producono effetti contemplabili, ed in ogni caso non si muore. Secondo NASSE l'iniezione di 0,2 grm. di caffeina nella giugulare di un coniglio non altera punto i moti peristaltici dell'intestino. Per lo contrario bastano alcune gocce, date pure per iniezione, di un forte infuso ottenuto da caffè di fresco abbrustolito per determinare deboli crampi, ed una contrazione tetanica di tutto l'intestino, sebbene poco durevole¹. Ed infine AUBERT ha visto morire 4 conigli in mezzo a convulsioni, affanno e sincope, ai quali aveva iniettati 0,25 sino a 0,5 grm. di residuo di un filtrato libero di caffeina, e sciolti in dieci parti di acqua. Ha notato che il cuore si è arrestato in diastole. Parecchi sospetti si fanno sulla sostanza che possa determinare questi fatti, ma mancano ricerche in proposito per dividere una qualunque opinione. È degno di nota però la ricchezza di potassa delle ceneri del caffè, mentre manca la soda. KEMMERICH, PAYEN, LEHMANN ed altri la calcolano al 2,3 pCt.

¹ NASSE. Beiträge zur Physiologie der Darmbewegung, 1868, p. 66.

Non mancano le ricerche fatte sull'uomo per determinare l'azione della caffeina. La più gran dose di questa sembra essere stata presa da FRERICHS. Egli dice di averne ingozzati ben 25 granelli eguali ad 1,5 grm., e dopo un quarto d'ora si presentarono i fatti seguenti: « il polso divenne pieno e duro, « il numero dei battiti da 70 sali ad 80, pesantezza di testa, fischi nell'orecchio e capogiri. La pulsazione delle « temporali facilmente osservabile; l'inquietezza e l'esaltazione non fanno fissare un'idea. Dopo un'ora comparisce « il vomito, ed indi i fenomeni gradatamente cedono. Negli altri giorni non si osservano fenomeni consecutivi »¹. C. G. LEHMANN nei suoi scolari, dopo l'amministrazione di 0,3-0,6 grm. di caffeina, osservò sovraccitazione del sistema nervoso, dolori di testa, irregolarità ed intermittenza del polso, affanno, fischi nell'orecchio, insonnia, erezione e delirio².

GIULIO LEHMANN dopo presi 0,5 grm. di caffeina notò: frequenza di polso, stimolo ad urinare, tremori, visioni, e confusioni nelle idee³. CARON trova, sempre dopo 0,5 grm., dolori di testa, tremori, nausea, e di particolare la sonnolenza e la diminuzione del polso da 80 a 50. Infine AUBERT ha tentato su sè stesso varie dosi a cominciare da 0,12 grm. (corrispondente alla dose che si prende con una buona tazza di caffè), e quindi 0,24 grm. 0,36 grm. 0,5 grm. Le prime dosi sono stati inefficaci, meno la terza, cioè 0,36 grm., giacchè dopo un'ora avvertì una pesantezza di testa e niente altro. Per lo contrario dopo di aver preso 0,5 grm. il polso si accelerò leggermente e di poi cadde, la testa si fece pesante, le mani tremavano e dopo qualche ora non si notava

¹ Wagner Handwörterbuch der Physiologie III, p. 721 e seg.

² LEHMANN C. G. Physiolog. Chemie I. p. 151 prima edizione.

³ Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 87, p. 205-215.

più nulla. Tutte le suddette dosi AUBERT l'ha preso in giorni consecutivi, cosicchè per lo spazio di 6 giorni ha introdotto 1,22 grm. di caffeina. Non si poteva temere un effetto cumulativo, perchè la caffeina esce subito per l'urina e la ricerca chimica la trova con facilità in questo escreto. Però al decimo giorno AUBERT ebbe a soffrire tubercoli emorroidarii molto dolorosi e che non aveva mai avuti. Egli li mette in dipendenza della caffeina, tanto più che nei cani avvelenati con questo alcaloide le vene mesenteriali sovra tutte si trovano molto distese!

Nè maggiore accordo vi esiste tra gli sperimentatori per gli effetti che si notano negli animali. La caffeina è efficace sui centri nervosi, perchè aumenta il potere eccitomotore e determina tetano analogamente alla stricnina; è efficace sul meccanismo della respirazione, ed agisce infine sul cuore; ma quale sia precisamente l'azione su questo, quale degli apparecchi nervosi a preferenza attacchi non si può dire, ad onta di numerosi lavori e della lunga discussione che ne fa AUBERT nella sua pubblicazione.

XII. Insegnamenti e deduzioni finali.

Siamo infine, e sarebbe una lunga ripetizione se volessi raggruppare tutte le varie conclusioni a cui son giunto nei singoli capitoli intorno il modo di agire dei varii veleni sul cuore e sulle loro indicazioni razionali per alcune applicazioni terapeutiche. Mi piace, invece, di riunire in ultimo alcuni generali insegnamenti che riflettono la fisiologia, la tossicologia, la chimica forense e la terapia, i quali si devono ritenere quali conclusioni tratte dal confronto dei singoli dati sperimentali e delle dottrine svolte per interpretarli. Come si è potuto notare da chi mi ha seguito, io sono stato molto parco nel riferire i primi, giacchè mi sono astenuto da qualsiasi dettaglio, sia rife-

rendo l'esperienze altrui, che le proprie, delle quali alcune fatte per scopi puramente scolastici ed altre per ricerche tossicologiche. Senza dubbio con ciò ho fatto molto più breve il lavoro, ma in cambio mi lusingo di aver corrisposto meglio all'indirizzo del Giornale ed alla comune dei lettori, soprattutto se la chiarezza non ne ha sofferto. In quanto alle dottrine poi, mio costante pensiero è stato quello di non farne punto lusso; ma ad onta di ciò mi avveggo io stesso che in alcuni capitoli l'intreccio n'è stato molto complicato. A me certo non se ne vorrà dare la colpa: quando io, prevedendo la complicatezza dell'argomento, mi decisi a premettere quei brevi ricordi sulla nevrologia del cuore, avevo precisamente in animo di contribuire a rendere più intelligibile la discussione in quei punti per sè stessi intricati e difficili. Ad ogni modo si sarà visto chiaro, che non solò a fare, ma altresì a comprendere vi vogliono certe preparazioni, e se sarò riuscito a dare un'idea anche pallida dell'indirizzo degli studii di materia medica e di tossicologia, ed a destare nei giovani larghi e rigorosi proponimenti per future ricerche sperimentali, sarebbe soddisfatto un desiderio dell'animo mio; giacchè io ho mirato, fra l'altro, di indicare il genere degli sforzi che altrove si fanno per determinare la vera azione dei veleni e per mettere armonia tra le ricerche sperimentali e l'osservazione clinica, quando quelli si adoperano come rimedii.

I pochi insegnamenti e le deduzioni finali le raggrupperò in tre ordini che sono:

1.° *Insegnamenti generali fisio-tossicologici.* A. Lo studio dei veleni è una ripruova lampante dell'esistenza di un doppio apparecchio nervoso automatico nel cuore.

B. I due apparecchi sono in comunicazione coi centri mercè fibre che corrono pel vago e per il gran simpatico, e le terminazioni possibilmente di entrambi, ma certamente del vago, non si debbono identificare coi ganglii intracardiaci; che anzi si de-

sono ammettere tra le une e gli altri parti intermedie sulle quali possono agire singoli veleni.

C. Secondo date esperienze i centri automatici eccitatori ed inibitori avrebbero una distribuzione regolare e diversa, ma i fatti tossicologici non appoggiano questa divisione, e per contrario dimostrerebbero che entrambi gli ordini di ganglii fossero da per tutto mescolati. Però bisogna riconoscere che nello stato delle attuali conoscenze questa non è una risoluzione, ma si bene un quesito, per la cui soluzione i fatti sperimentali di già riferiti sono dati molto importanti se non decisivi.

D. L'azione della nicotina, che ammazza l'azione inibitoria del vago e conserva l'irritabilità di questo nervo sui centri acceleratori, fa sorgere il quesito se non col vago corrino ordinariamente anche fibre acceleratrici. Che vi fossero, come fatto eccezionale, per *errore di luogo*, nessuno ne dubita; ma è mai vera la loro coesistenza ordinaria? I fatti tossicologici, che fanno porre questo quesito, sono di natura a scioglierlo, purchè si generalizzino e si moltiplichino, ed i risultati ne fossero costanti.

E. Vi ha per avventura un *cardiotono*, analogamente al tono dei vasi, e quanta parte dell'azione dei veleni puossi esercitare su esso? È una quistione degna di tutta l'attenzione e di ogni studio.

F. L'atropina, la daturina, la giusquiamina, la fisostigmina, la veratrina e la delphinina diminuiscono dapprima e poscia annientano l'eccitabilità dei centri inibitori intracardiaci.

G. La nicotina e la coniina, come la curarina, risparmiano in cambio i suddetti centri, ed agiscono paralizzando le terminazioni del vago, o propriamente i tratti di unione tra queste e i centri cardiaci.

H. La digitalina, la muscarina e la nicotina elevano l'irritabilità dei centri intracardiaci: la digitalina di entrambi gli ordini (inibitori ed eccitatori); la muscarina e la nicotina gli inibitori.

L'aconitina paralizza entrambi gli apparecchi nervosi, l'ibibitore e l'acceleratore, però questo molto lentamente.

I. La veratrina e l'antiarina agiscono tetanizzando il cuore.

K. Da ultimo l'aconitina, la delfinina, la veratrina ed anche la digitalina, oltre gli apparecchi nervosi, si vuole che attacchino proprio il miocardio. Ma che parte si deve fare in questa interpretazione a' cardiotono?

2.° *Insegnamenti chimico-legali*. A. Bastano piccole frazioni di veleno per produrre certi fenomeni caratteristici per singole costanze, e collo studio accurato di alcuni tra essi sul cuore si ha una via piana e sicura per sapere con pochissimo materiale che cosa sia una sostanza, che la chimica non ha saputo precisare, e la poca quantità disponibile non permette di farne esperienze in generale su tutto l'organismo. Sin'ora la pupilla si prestava benissimo per tutti i veleni miotici; ma oggi lo studio dei veleni del cuore varrà a completare la pruova in quei rincontri che si ha da fare con veleni che hanno la stessa azione sulla pupilla, e varrà da sola a portare a qualche conclusione, quando la sostanza non agisce caratteristicamente sui movimenti pupillari.

B. La ricerca fisiologica è sempre un ajuto nella determinazione degli alcaloidi, ma è indispensabile poi per certe tra essi, pei quali le reazioni chimiche non sono punto caratteristiche. Così TARDIEU e ROUSSIN ritengono l'esperimento fisiologico come il solo *proprio* a scoprire l'atropina. Per la stessa nicotina, per la quale non manca qualche plausibile reazione chimica, STAS non consiglia che la pruova fisiologica, sia che si possa sia che non si possa fare l'estrazione dell'alcaloide col suo metodo. Gli uccelli risentano massimamente l'azione della nicotina, e la rapidità degli effetti che in essi si svolgono è tale, che è impossibile di pensare a qualsiasi altro alcaloide. Per la digitalina, poi, la pruova fisiologica è del più significante peso (AUG. e TEOD. HUSEMANN), e difatti TARDIEU e ROUS-

sin nel processo *La Pommerais* vennero alla conclusione di un avvelenamento per digitalina soltanto per la ricerca fisiologica. Infine per l'aconitina, per la quale le reazioni chimiche non sono punto caratteristiche, si deve costantemente ricorrere alla prova fisiologica e necroscopica (A. T. HUSEMANN).

C. La verità di quanto precede è tale, che oggi, in ogni libro di Fossicologia, quando si arriva a trattare il modo di scoprire e riconoscere un veleno di natura organica, non si omette mai la prova fisiologica, che sempre è utile per fare concludere, ed in non pochi casi è indispensabile. Disgraziatamente così non pare che la pensino i magistrati ed i periti chimico-legali, giacchè qualche rara volta soltanto s'inducono a ricorrere ai lumi della fisiologia, quasi che pei primi la perizia fosse, meno un ajuto alla legge per punire il reo, che una pratica rutinaria imposta da disposizioni regolamentari, e pei secondi, meno l'occasione di esercitare la propria delicatezza e far concorrere la propria scienza alla risoluzione di un quesito da cui dipende la vita o la morte di un uomo, che un semplice ed ordinario affare!

3.° *Insegnamenti e deduzioni terapeutiche.* A. L'accordo tra le applicazioni terapiche e gli esperimenti fisiologici lascia pei rimedii più comuni ancor molto a desiderare. E ciò non devesi attribuire all'impossibilità di conciliare il linico e lo sperimentatore, quanto alla grande disuguaglianza delle conoscenze sperimentali sull'azione dei rimedii e l'impiego terapeutico degli stessi, consigliato dall'uso e dalla pratica non sempre illuminata. Lo studio esatto degli alcaloidi è opera della fisiologia sperimentale, e il suo inizio non va al di là di due decenni, nel qual tempo molto si è fatto, e non ultima cosa quella di persuadere che per lo studio della *farmacodinamia* dei rimedii ci vuole altra preparazione tecnica e scientifica, oltre la conoscenza della storia naturale e l'assistenza in un ospedale; ma senza dubbio è ancora niente per i bisogni giornalieri della pratica

B. Non è possibile identificare l'azione degli alcaloidi cogli infusi o colle polveri che si preparano da parti donde quelli si estraggono. Di qui nasce una gran parte delle contraddizioni tra l'insegnamento teorico e l'uso clinico di non poche sostanze. Mi limito qui a citare, per un pruova di quanto dico, l'azione della caffeina e dell'infuso di caffè, dell'atropina, dell'infuso e della polvere di belladonna.

C. Dai semplici effetti, e dal modq di agire di un alcaloide su un dato organo non se ne può trarre un' indicazione generale. Il restringimento, per es., della pupilla si può legare ad un fatto paralitico o ad uno stato opposto dei nervi che eccitano i muscoli pupillari, e non deve perciò servir di base così semplicemente per interpretare l'azione di un rimedio, e molto meno di stabilirne l'indicazione. La calabarrina, ad onta che agisce oppostamente all'atropina sulla pupilla, non ne è perciò un antidoto.

D. L'esperimento, invece, dà alla terapeutica nella muscarina un antidoto generale e sicuro dell'atropina.

E. L'indicazione eccitante della digitale è razionale, ma non bisogna prostrarne l'uso.

F. Le indicazioni terapeutiche della nicotina devono essere seriamente ridiscusse. Sconsigliatone l'uso dalla sua facile alterabilità e dalla credenza che la sua azione fosse quella di tanti altri veleni del cuore, l'impiego n'è restato molto limitato. Oggi però il primo ostacolo non esiste più, giacchè si posseggono composti stabili di nicotina, ed il secondo è stato dimostrato erroneo dall'esperienza.

G. L'uso dell'aconitina come diaforetica e diuretica non ha il fondamento sperimentale. In cambio è molto giustificato il suo impiego in quei casi, in cui si ha bisogno di fiaccare l'attività del cuore, diminuire la pressione del sangue ed abbassare la temperatura.

H. La delphinina è un gran paralizzante del cuore, ed a nor-

ma di ciò dovrebbe regolarsene la indicazione terapeutica. Quella che ha oggi è empirica.

I. L'impiego della conina è in massima parte empirico. L'esperienza non ne appoggia l'uso, che nei crampi tetanici. È quindi irrazionale l'indicazione contro l'esaltazione del potere eccito-motore del midollo spinale, ed è illusorio ritenerla quale antidoto della sticnina.

K. La fisostigmina o la calabrina ha la stessa azione dell'atropina sul cuore. Non resta perciò funzionalmente antagonista di questa che per i movimenti dell'iride.



3589

INDICE

Generalità	pag. 3
I. Ricordi sull'innervazione del cuore	» 6
II. Dell'azione della digitale e della digitalina	» 14
III. Dell'atropina, della daturina e giusquiamina	» 29
IV. Della muscarina	» 32
V. Della nicotina	» 37
VI. Dell'aconitina	» 41
VII. Della delphinina	» 50
VIII. Della veratrina e dell'antiarina	» 52
IX. Dellaconiina	» 55
X. Della fisostigmina	» 57
XI. Della caffeina	» 60
XII. Insegnamenti e deduzioni finali	» 66
1) Insegnamenti fisio-tossicologici	» 67
2) Insegnamenti chimico-legali	» 69
3) Insegnamenti e deduzioni terapeutiche	» 70