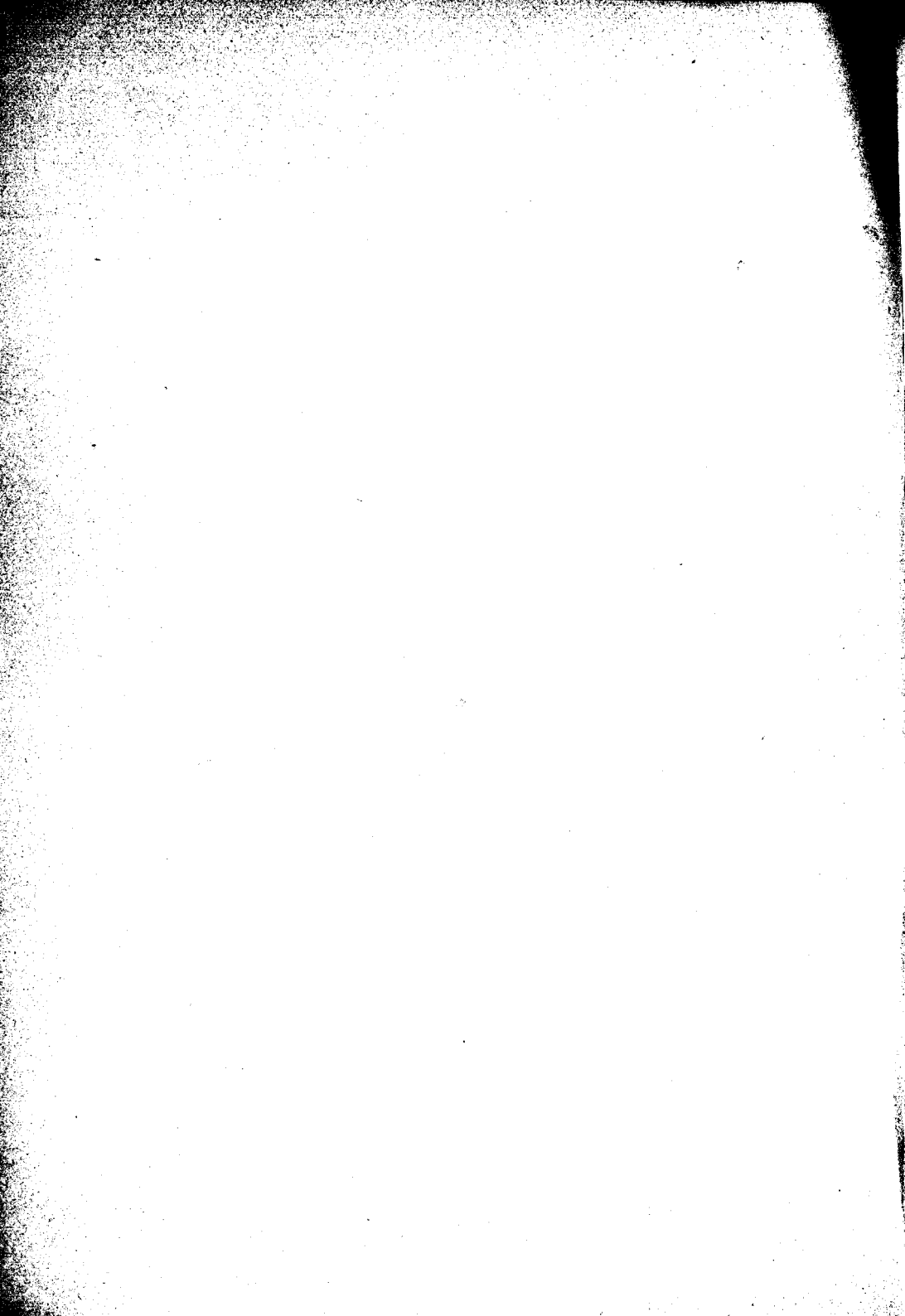




Mix. G. S. G. 1

Azione del curare e della cocaina sulla temperatura del corpo
in rapporto alla teoria del processo febbrile
del Prof. G. B. UGHETTI.





Azione del curare e della cocaina sulla temperatura del corpo
in rapporto alla teoria del processo febbrile
del Prof. G. B. UGHETTI.

Fra le tante questioni d'ordine secondario, che si connettono al grande problema della patogenesi della febbre, ho dovuto toccar di volo, nel mio trattato su questo processo, anche quella della *ipertermia* per opera di sostanze tetanizzanti, e dell'ostacolo che a tale *ipertermia* è frapposto dall'azione di un'altra sostanza, il curare.

Ripeto, e può convincersene chiunque abbia sott'occhio il mio libro, la questione di cui ho detto, fu da me appena accennata, e ciò solo potrebbe bastare ad assolvermi dagli appunti che mi ha rivolto il Prof. Ugolino Mosso (1), come potrebbe dispensarmi dal rispondervi categoricamente.

Ma dal momento che il Professore di Genova ha creduto di dare importanza, anzichè alla mia teoria della febbre, che non esclude punto la teoria nervosa ch'egli predilige, alla quistione dell'antagonismo tra curare e cocaina, non sarà inopportuno che prosegua io l'esame di siffatta quistione, non tanto per risolverla, quanto per metter, come si dice, le cose a posto, in ciò che riguarda quello che da me è stato affermato.

Prima di tutto io ritengo, e l'ho già detto, ed è il caso di ripeterlo, che vi sono delle modificazioni della temperatura in più o in meno che non hanno molto da vedere col processo febbrile; in altri termini *ipertermia* e febbre non hanno punto il valore di sinonimi. Per conseguenza il prendere come punto d'appoggio di

(1) U. Mosso - *Influenza del curare sulla temperatura del corpo*—Risposta al Prof. G. B. Ughetti.

una teoria della febbre l'azione ipertermizzante di certe sostanze, mentre nella febbre propriamente detta è dubbio se l'ipertermia sia dovuta ad azioni analoghe, lascia qualcosa a desiderare dal lato della logica scientifica. Ora siccome è stato notato anche dal Reichert che *tutti i veleni che apprezzabilmente aumentano la temperatura sono pronunziatamente convulsivanti*, siccome perciò è stato ammesso finora, e può darsi che lo sia ancora in avvenire, che certe sostanze quali la stricnina e la cocaina, producono elevazione di temperatura per le contrazioni muscolari, vale a dire per un meccanismo che non ha luogo nella febbre, così è che solo incidentalmente mi sono occupato di tali sostanze. Il Prof. Ug. Mosso ha creduto dimostrare che elevassero la temperatura anche per un altro meccanismo, vale a dire per un' eccitazione dei centri termici, ma, dico il vero, senza negare *a priori* la possibilità di ciò, mi pare che le ricerche in proposito fatte finora non siano ancora sufficientemente dimostrative.

Intanto, limitandomi alla quistione discussa dal Mosso, in opposizione al cenno da me fatto nella—*Febbre*—risponderò ad alcuni appunti del chiaro collega, e poi riesaminerò questo punto di fisio-patologia, in base alle ricerche dell' autore medesimo e del Reichert e di alcuni esperimenti che ho praticato appena avuto conoscenza della pubblicazione del Mosso.

A pag. 24 della—*Febbre*—ho scritto :

“ . . . Con la Cocaina si vede che la temperatura è l' indice esatto della violenza delle contrazioni muscolari; Richet ha constatato un parallelismo assoluto tra questi due fatti. E che siano le contrazioni muscolari prodotte dalla cocaina (che fanno salire la temperatura) lo si prova con l' esperimento che segue: Si sa che iniettando sotto la cute di un animale una piccola quantità di curare, esso perde rapidamente la facoltà di far contrarre i suoi muscoli, cade in rilasciamento completo. Orbene questa paralisi generale è accompagnata da abbassamento della temperatura. Ma non basta; se anche a quest' animale, in tale stato, si inietti della cocaina, non hanno luogo contrazioni muscolari, e la temperatura

non sale più. È ciò che ha visto anche Richet. Solo Ugolino Mosso avrebbe osservato che, anche in un cane curarizzato, la cocaina fa salire la temperatura; ma credo che sia incorso in qualche causa d'errore; io stesso ho rifatto l'esperimento ed ho avuto quel risultato che era facile prevedere. „

Segue la descrizione dell'esperimento che credo inutile riferire qui per disteso, dal quale risulta che iniettato *ipodermicamente* un po' di curare in un cane, ed avuto il rilasciamento e l'ipotermia, non riesco a sollevare la temperatura con una successiva iniezione di cocaina.

E questo è quanto è stato fatto e detto da parte mia.

Ora il Mosso, fra i vari appunti, mi muove quello che io abbia preteso “ *con una sola esperienza, distruggere uno degli argomenti più validi che confortano i fautori della teoria nervosa del processo febbrile.* „

Prima d'ogni altro, debbo ripetere che non sono punto avverso alla teoria nervosa del processo febbrile, e lo sa chi abbia letto le conclusioni della mia memoria sulla patogenesi della febbre (1) quindi non potevo nutrire alcuna intenzione di distruggerla; sono persuaso anzi che essa disponga di argomenti ben più validi di questo per essere sostenuta.

In secondo luogo poi, non è in base al mio solo esperimento che ho sostenuto l'inefficacia termogena della cocaina in animale curarizzato, bensì fondandomi sugli autori che avevano studiato la questione, e specialmente sul Richet. In quanto poi al non aver io fatto che un solo esperimento, posso pur dire di averne fatto uno di troppo, perchè, a parte che nel caso attuale non ce n'era strettamente bisogno, se poi avessi dovuto controllare e rifare nel mio laboratorio tutti gli esperimenti altrui, che accenno in un trattato di carattere prevalentemente sintetico, sarei giunto all'età del riposo prima di averne esaurito una piccola parte.

Secondo il Prof. Ugolino Mosso, io avrei inoltre citato le due

(1) *Riforma medica*. Ottobre 1894.

memorie senza averle lette, mentre invece le ho lette tutte quante, specialmente quelle che non ho citato, ma ripeto non potevo trattenermi su particolari che avrebbero svisato l'indole del mio libro.

Andando innanzi, dice il Mosso che in quella mia unica esperienza mi sono servito di dosi troppo elevate.

Ma qui sarebbe il caso di dire ch'egli mi abbia citato senza avermi letto, se non mostrasse il contrario il trascrivere ch'egli fa l'esperienza stessa. Dico ciò perchè io non ho iniettato che gr. 0,0016 di curare p. Kg., e, dopo un'ora e mezzo gr. 0, 012 di cocaina p. Kg., vale a dire le medesime dosi, e talvolta anche meno, di quelle di cui si valse egli stesso, il Mosso, negli sperimenti di questa sua ultima pubblicazione!

Un' accusa simile egli aveva fatto un giorno ai lavori di Richet e Langlois, dicendo: " temo che il loro insuccesso dipenda dall'aver amministrato agli animali delle dosi troppo forti di curare „ ma di rimando il Richet ha risposto: " Non so se la causa del mio insuccesso sia dovuta ad una dose troppo forte di curare. Ma, d'altro canto, se la dose del curare è troppo debole per rendere l'animale assolutamente immobile, come assicurarci che non si tratti in tal caso di movimenti fibrillari determinanti l'ascensione termica precisamente per delle combustioni muscolari? „

Un'altra accusa, è quella con cui il Mosso mi dà colpa di errori di tempo e di persona, perchè gli ho attribuito una priorità che egli non vuol riconoscere.

" Il Prof. Ughetti, ei dice, mi attribuisce delle sperienze sulla cocaina, che avrebbe dovuto ascrivere ad E. Reichert, il quale le fece per controllare le mie esperienze sulla stricnina. Ma io sono lieto di trovarmi in compagnia del Reichert. Solo non comprendo come l'Ughetti abbia potuto ignorare nel 1893 il lavoro del Reichert e la critica che io faceva a quella del Richet ed Hanriot (?) nel mio lavoro sulla febbre, tutti due pubblicati nel 1889. „

Ora il Reichert, nel lavoro citato dal Mosso, dice precisamente così:

" Among the most decided of the physiological action of co-

caine, is that of producing a rise of temperature which, even in moderate doses, may be quite remarkable. — Mosso always observed a rise, amounting to as much at times as 3° 1, and, contrary to Danini, being independent of convulsions, since it occurred in animals rendered motionless by curare „ e cita a queste parole un lavoro del Mosso pubblicato negli *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharm.* del 1887. Ora è vero che in questo lavoro, benchè si tratti estesamente della cocaina e delle sostanze ad essa antagoniste non si parla dell'azione contrapposta del curare, ma non avendolo sott'occhio proprio nel momento in cui scrivevo quella pagina incriminata della febbre, ho attribuito al Mosso senza badarci più che tanto ciò che il Reichert stesso gli attribuisce.

Ma lasciamo andare queste inezie, che non tolgono e non aggiungono nulla al merito della questione; piuttosto giacchè il Prof. Ugolino Mosso ha citato in appoggio suo il fisiologo di Filadelfia, vediamo che cosa dica quest'ultimo sull'azione combinata della cocaina e del curare.

Ad evitare d'esser imputato di dimenticanza, premetto che del Reichert non conosco su tale argomento che due lavori, l'uno quello citato dal Mosso (1) l'altro pubblicato nel 1891 (2) e di cui fa meraviglia a me che il Mosso non abbia tenuto conto in quest'ultima sua pubblicazione.

Nel primo lavoro, discute, con quelli di Aurep e di Danini, anche i risultati del Mosso, e riferisce poi quattro sperimenti sull'azione della cocaina in cani curarizzati, in cui ebbe aumento della temperatura, ma avverte che i cani erano *leggermente curarizzati*. In un quinto sperimento in cui il cane era *profondamente curarizzato*, non si osservò alcuna elevazione di temperatura.

Nella seconda memoria il Reichert riferisce 19 sperimenti sulle modificazioni termiche per opera del curare, trovando che la temperatura aumentò in 5 casi, cioè in quelli in cui la dose era in-

(1) E. REICHERT — The action of Cocaine on animal Heat function — 1889.

(2) E. REICHERT — Heat phenomena in curarized animals — 1891.

sufficiente a produrre paralisi motrice; mentre negli altri 14 casi per lo più *diminui*; e passando poi all'azione combinata della cocaina e del curare non è sempre d'accordo col Mosso, tantoché conchiude: "Cocaine is unable to produce its characteristic effects in animals even lightly curarized."

Messe così le cose al loro posto in quanto riguarda nomi e date, vediamo se la questione sia suscettibile di soluzione, e d'onde provengano le cause di contraddizione fra i vari autori, ai cui estremi si può dire si trovino Ug. Mosso e Richet.

E prima d'ogni altro, poniamo chiaramente i termini della questione.

Senza preoccuparci delle ultime conseguenze sui centri presiedenti alla termotassi, ci basti cercare se possa elevarsi la temperatura ad opera di una sostanza tetanizzante come la cocaina, quando la tetanizzazione è impedita dall'azione, incominciata prima e tuttavia in atto, del curare.

Avrei voluto poter rispondere al quesito senza fare nuovi esperimenti, per risparmiare tempo, animali ecc. ecc., tanto più che negli esperimenti fatti fin qui c'è tanto che basta a concludere come avevo conchiuso io nella *febbre*, ma, ad evitar nuove obiezioni, ho istituito alcune altre ricerche, dalle quali mi è risultato quanto segue.

1° Piccole dosi di curare (1-2 milligrammi per ogni K. di peso del cane) iniettate per via ipodermica, non producono alcun apprezzabile disturbo motorio, e sono seguite da un'elevazione termica di 3-4 decimi, in alcuni casi da nessuna elevazione.

2° L'iniezione in un cane di 4 m.gr. di curare p. K. di peso, dà luogo per una ventina di minuti a tremito fibrillare generale intercalato da lievi scosse convulsive, durante il qual tempo la temperatura non si abbassa. Essa scende rapidamente di un grado nei venti minuti successivi. L'iniezione che allora si pratica di 1 c. gr. di cocaina per ogni K. di peso, produce più che delle scosse convulsive, dei sussulti che si succedono ad intervalli di 5", e per venti minuti la temperatura non si abbassa che di 0°2

per continuare la discesa di qualche altro decimo nei venti minuti che precedono la morte dell'animale.

3° L'iniezione (ipodermica come in tutti questi casi) di curare nella proporzione di 0,0025 per K. in un piccolo cane non produce fenomeni convulsivi nè elevazione termica; bensì un abbassamento di 1°7 in 45 minuti, che non può esser arrestato dalla iniezione di 1 c. gr. di cocaina per K.

4° In un cane del peso di 6 K. l'iniezione ipodermica di 0,001 di curare per K. non produce nè disturbi motorii, nè modificazioni della temperatura.

Nello stesso cane l'iniezione fatta il giorno seguente di 0,0016 per K. ha lo stesso effetto.

Nello stesso cane l'iniezione della stessa quantità di curare (0,0016 per K. praticata il dì seguente produce coi fenomeni di paresi un violento tremore, durante il quale la temperatura sale di un grado (39° 8 e poi 40°) Si fa una nuova iniezione di 0,001 per K. e la temperatura si mantiene elevata finchè durano i fenomeni muscolari di eccitazione. Col cessare di questi e col ristabilirsi l'animale, la temperatura ritorna allo stato normale.

Nello stesso cane, il giorno seguente, l'iniezione successiva di curare ad intervalli di un'ora, di 0,002-0,001-0,001 produce i noti fenomeni paralitici e la morte con ipotermia (36° 2) però la temperatura non si abbassa che di pochi decimi finchè i fenomeni paralitici sono interpolati da tremore o da lievi sussulti, per discendere poi rapidamente quando l'animale diviene immobile.

5° In un cane di Kg. 9, in cui l'iniezione di 0,0016 di curare per Kg. non produce nè disturbi motorii apprezzabili, nè modificazioni termiche; l'iniezione fatta due giorni dopo di 0,003 per Kg. dà luogo ai noti fenomeni paralitici, senza tremori nè scosse convulsive. In questo caso la temperatura non accenna menomamente a salire; discende invece gradatamente, nè quando è a 37° può essere arrestata nella discesa, dall'iniezione di 0,01 per Kg. di cocaina.

In questi pochi esperimenti, e davvero non valeva la pena di

farne di più, ho dunque avuto dei risultati che non mi obbligano punto a ritornare sui miei passi.

Quelle dosi di cocaina che son capaci di elevare la temperatura dell'animale sano, non hanno punto elevato quella dello stesso animale curarizzato.

In verità a me questa conclusione potrebbe bastare; ma siccome con questa discussione il Prof. Ug. Mosso mi ha dato occasione a portare un nuovo argomento in appoggio della teoria del processo febbrile, quale ho esposta nel mio lavoro sulla patogenesi della febbre, così devo ritornare sugli esperimenti di Reichert e di Ug. Mosso, accennando perchè essi abbiano avuto risultati in parte differenti dai miei, e da quelli di altri osservatori.

Reichert nei suoi esperimenti sul curare, a solo o seguito da sostanze antagoniste, si è servito di questa tecnica (pag. 3). I cani erano legati, leggermente eterizzati, tracheotomizzati, *con la giugulare scoperta, nella quale il curare veniva iniettato*. E se, dopo questo trattamento, sia ancora lecito metter in rapporto le modificazioni termiche osservate con la qualità della sostanza che si vuol studiare, lascio decidere a chi abbia anche superficialmente studiato piretologia.

Senza dire dell'azione di tanti traumi, basta che il curare introdotto sia più o meno ben filtrato perchè, pur paralizzando, dia elevazione di temperatura.

E lo stesso o press' a poco si può dire degli esperimenti del Mosso. Non posso nè debbo analizzarli ad uno ad uno, tanto più che di molti non è riferita tutta la tecnica; basta citarne qualcuno. Per es. nell'esp. XXIII (del 1889) non ha avuto rialzo della temperatura, prima delle convulsioni, se non dopo aver iniettato la cocaina *nella vena giugulare*, eppure ne ha conchiuso che la *cocaina agisce prima sulla calorificazione e che più tardi agisce producendo convulsioni*.

Chi mi assicura che se l'avesse iniettata per la via ipodermica non avrebbe avuto rialzo di temperatura che con le convulsioni?

Vedansi poi gli esperimenti esposti nel lavoro scritto per rispondere a me.

Di quelli della serie 1^a, eliminato il 2^o esperimento fatto in condizioni eccezionali, patologiche, non rimane che il primo, in cui si è avuto per l'iniezione di curare una lieve elevazione (0°2) di temperatura che non offre nulla di nuovo nè alcuna difficoltà di interpretazione.

Ma i più importanti sono quelli della 3^a serie. Di questa serie negli esper. 1°, 2°, 3° e 4°, dei quali però non è esposta tutta la tecnica, da tenere, ripeto, in questi casi in grandissimo conto, risulta questo che la cocaina arresta lo scendere della temperatura e talora la rialza quando essa impedisce il *progredire dei fenomeni paralitici e riattiva i processi vitali*.

Dall'ammettere la qual *cosa* non sono neppur io molto lontano. Però degli altri quattro esperimenti della stessa serie 3^a non credo si possa fare gran conto, nè che si possa perciò dire temperatura febbrile una cifra non infrequente nei cani, nè facilmente sceverare i fenomeni curarici dai cocainici, quando s'iniettano alternativamente le due sostanze, nè passar sopra all' iniezione intravenosa che può modificare i risultati.

Della serie 4^a, dice il Prof. Ugolino Mosso, che le esperienze sono così eloquenti da rendere inutile ogni considerazione su di esse; ed in questo caso sono di pieno accordo con lui. Io non credo d'aver mai detto che il curare potesse arrestare d'un tratto od, abbassare la temperatura elevatasi per la cocaina, perchè convinto che, una volta avviati gli atti chimici (sieno o no sotto l'influenza del sistema nervoso) che determinano l'ipertermia, essi possano continuare alcun tempo nonostante il cessare della causa o l'intervenire di cause opposte.

Tutto sommato, credo di poter asserire che la differenza tra i miei risultati e quelli del Prof. Ugolino Mosso sia più apparente che reale, perchè appunto il disaccordo tra noi sta più nell'interpretazione che nella osservazione dei fatti.

Anch'io posso conchiudere con le sue stesse parole che il *sistema nervoso ha una parte importantissima nella patogenesi della febbre*; vi aggiungo solo che io dò tanto peso a questa parte da

credere che intervenga, non nelle ipertemie da stricnina, da cocaina e simili, che non sono veri processi febbrili, bensì negli aumenti di temperatura per introduzione di batteri nel sangue che sono secondo il Mosso, *indipendenti dal sistema nervoso e rappresentano la febbre propria dei tessuti.*



