



F. C. FRUGONI

Quappi S. A. --

Studi sulla ghiandola carotidea di Luschka ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡

Estratto dal " Policlinico ", - Sezione Medica - Vol. XX — (1913) ♡



ROMA - 1913 ♡ ♡ ♡ ♡ ♡

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE

" IL POLICLINICO ", VIA DEL TRI-

TONE, N. 46 ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡

mik
B
65
5

PROF. C. FRUGONI

Studi sulla ghiandola carotidea di Luschka ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡

Estratto dal "Polielinico", - Sezione Medica - Vol. XX — (1913) ♡



ROMA - 1913 ♡ ♡ ♡ ♡ ♡

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE

" IL POLICLINICO ", VIA DEL TRI-

STONE, N. 46 ♡ ♡ ♡ ♡ ♡ ♡

— — —
PROPRIETÀ LETTERARIA
— — —

Studi sulla ghiandola carotidea di Luschka ⁽¹⁾

per il prof. C. FRUGONI, aiuto della Clinica medica generale (Prof. GROCCO).

Una serie di indagini sistematicamente condotte ed intese a ricercare dapprima ed a studiare dipoi l'azione fisiologica — sul circolo in particolar modo — degli estratti di « ghiandola carotidea di Luschka », ha fornito reperti che ci sembrano meritevoli di considerazione. E ciò non solo e non tanto perchè tali ricerche sono — a nostra nozione almeno — le prime eseguite nei rapporti della ghiandola carotidea, ma altresì e soprattutto per la costanza e portata dei risultati.

La ghiandola intercarotica, com'è ben noto, ha fino ad ora assai poco fissata l'attenzione dei ricercatori e sperimentalisti: comunque possono venir ricordate le discussioni sulla fine struttura, origine e natura dei suoi elementi, controverse tutt'ora, le ricerche eseguite nell'intento di stabilire il suo modo di reagire — peranco indeterminato — ne le varie affezioni morbose, gli studi relativi ai cosiddetti tumori della ghiandola carotidea, questioni tutte che, a scopo di brevità e perchè non toccano direttamente il nostro argomento, non esporremo: è invece forse opportuno far breve menzione dei tentativi di estirpazione, come quelli che più avrebbero potuto penetrare o lumeggiare la fisiopatologia dell'organo.

Mentre lo Scaffidi, citato da Pende (2), a seguito dell'estirpazione delle due ghiandole nella cavia, non ha osservato conseguenza alcuna, il prof. Vassale, che di recente (1911) si è occupato della questione, ha avuto dalle sue indagini più chiari resultamenti (3). Scegliendo come animale il gatto, nel quale la G. C. è un organo compatto, e praticandone la distruzione bilaterale completa col

(1) Delle ricerche fu data breve nota preventiva sulla « Semaine Médicale », 1912, numero 41, 9 ottobre.

(2) N. PENDE. *Patologia dell'apparato surrenale e organi parasimpatici*. Società Editrice Libreria.

(3) G. VASSALE. *Sugli effetti della distruzione della ghiandola carotica*. Pathologica, 1911, 1° ottobre, anno III, n. 70, pag. 549.

ferro rovente, giacchè l'estirpazione o riesce incompleta o porta lesione delle carotidi, sempre vide seguire glicosuria all'intervento. Il glucosio appare immediatamente nella prima urina emessa: oscilla nelle prime 24 ore fra il 10-12,50 ‰, discende in seconda giornata al 6-7 ‰, si riduce nel dì successivo al 4-6 ‰ e di regola al quarto giorno scompare, anche osservandosi, finchè la glicosuria dura, stato di prostrazione dell'animale. Due gatti giovani operati e tenuti in osservazione per 5-6 mesi, non ostante mai più fossero stati glicosurici ed avessero sempre voracemente mangiato, divennero cachettici, e dopo aver presentate aree alopeciche diffuse e attraverso un forte dimagrimento morirono astenici, a proposito del qual risultato l'A. prudentemente afferma: « Non posso dire però quale parte in questa forma di morte avesse l'operazione subita, e quale invece il tenore di vita degli animali, essendo essi stati sempre tenuti rinchiusi in una camera ». Glicosuria di entità pressochè corrispondente ebbe inoltre con l'estirpazione, mentre che cauterizzando le due ghiandole in due tempi la glicosuria fu modesta (6,20 ‰) e breve (un giorno soltanto) al primo intervento, e più evidente dopo il secondo (7,10 ‰ nella prima giornata, 6 ‰ nel dì successivo, 2,20 ‰, nel terzo giorno, per scomparire nel quarto). Da aggiungersi ancora ed infine che solo tracce minime non dosabili di glucosio ebbe ad osservare in altro caso praticando lo strappamento dei nervi che vanno alla ghiandola e lo schiacciamento della ghiandola stessa, reperto questo che rappresenta forse la determinante all'affermazione avanzata: « Non credo che la glicosuria che consegue immediatamente, come nella puntura del IV ventricolo, alla cauterizzazione della ghiandola carotica sia da ascrivere alla piccola scottatura o a lesione dei nervi, di cui è ricca la ghiandola ».

Tali reperti non potevano a meno di imporsi alla nostra considerazione, in quanto sembravano riconoscere alla ghiandola intercarotidea una attività di funzione, una vitalità fino ad ora non sospettate. Ed in allora, considerando la costante presenza della ghiandola carotidea in tutti i mammiferi e la sua struttura a tipo di ghiandola endocrina; considerando i non per anco risolti problemi intorno al suo significato embriologico e morfologico, ed in particolar modo se o meno considerarsi debba come un organo cromaffine o del sistema endocrino-simpatico (Pende, l. c.) — sistema a ben note proprietà in senso lato circolatorie; — considerando ancora l'abbondantissima vascolarizzazione, nonchè la straordinaria ricchezza di nervi, ed infine le dette ricerche di Vassale e la speciale ubicazione alla biforcazione carotidea, quasi come posta a dominio di vasi di tanta dignità funzionale, tutto ciò considerando parve logico ed opportuno di volgere l'indagine allo studio dell'organo stesso, incominciando dal ricercare l'eventuale azione dei suoi estratti per svolgere poi gradualmente tutto un piano di sistematiche indagini.

E queste, come verrà con molta brevità esposto, possono riassumersi così:

I. Ricerche sulla tossicità degli estratti di ghiandola carotidea introdotti per via endovenosa ed endoperitoneale.

II. Ricerche sull'azione circolatoria degli estratti stessi, pure iniettati per via endovenosa, con speciale riguardo al modo di comportarsi della funzione cardiaca e della pressione arteriosa.

E dopo che furono riconosciute all'estratto proprietà ipotensive:

III. Ricerche intese a penetrare il meccanismo di tale azione ipotensiva e più precisamente:

a) ricerche sulla tonicità del centro vasomotore bulbare, desunta dagli effetti pressori dell'eccitamento del moncone centrale del nervo sciatico e del vago, stimolazione praticata in piena efficienza di fase ipotensiva;

b) ricerche sull'azione vasomotoria degli estratti mediante circolazioni artificiali attraverso polmone di coniglio, servendosi dell'apparecchio Langerdorff modificato da G. Bufalini;

c) ricerche sull'azione direttamente esercitata sul cuore mediante ricerche in vivo e a mezzo di circolazione artificiale attraverso il cuore di coniglio e trascrizioni grafiche relative, col solito apparecchio di Langerdorff modificato da G. Bufalini.

IV. Ricerche sugli effetti estrinsecati — sui vasi in particolar modo — da ripetute e lungo tempo protratte iniezioni di estratto.

V. Ricerche di eventuale antagonismo fra adrenalina ed estratto carotideo.

Materiale di ricerca e tecnica.

Dopo prime ricerche di orientamento con estratti di ghiandole carotiche prelevate da vitelli adulti e da bovi, comparativamente condotte ad altre con estratti di ghiandole di vitellini di latte, a queste ultime sempre mi attenni e perchè l'attività mi era sembrata maggiore e perchè l'organo è nel vitellino di latte relativamente più sviluppato, e perchè mi riusciva più facile raccogliere contemporaneamente forti quantità di ghiandole da animali appena uccisi (1). Il punto di biforcazione della carotide, ove, come è noto, si trova la ghiandola carotidea, risulta superiore in genere alla linea di taglio secondo la quale viene recisa la testa ai vitellini. È buona pratica allora prendere la carotide primitiva con una pinza e stirandola isolarla grossolanamente dal basso all'alto, recidendo con un colpo di forbici le due carotidi interna ed esterna quanto più in alto è possibile. Si asporta così *in toto* la parte corrispondente a la biforcazione ove facilmente si ritrova la ghiandola, riconoscendola spesso, più che alla vista, al tatto, che percepisce un piccolo nocciolo a consistenza semifibrosa che sfugge di fra le dita; la si isola così con facilità, ritrovandola solcata da numerosissimi vasi e talora attraversata da 2-3 grosse e lunghe arteriole convolute. L'estratto veniva tosto allestito: abbandonate dopo alcuni tentativi le poltiglie d'organo ottenute da vari trituratorii, di difficilissima preparazione con il nostro materiale sì ricco di nervi e di vasi, fu regola costante di tagliuzzare finamente le ghiandole, triturandole poi con polvere di vetro

(1) Le ghiandole furono sempre da noi raccolte sul posto, e compiamo qui un graditissimo dovere nel porgere al direttore dei macelli, chiarissimo dott. Giuseppe Modena e al chiarissimo prof. dott. Carlo Nencioni, che ci furono larghissimi di ospitalità e di consiglio, agevolando in ogni modo la presa del materiale, i nostri più vivi sensi di grazie.

fino a finissima suddivisione. La poltiglia così ottenuta veniva addizionata con soluzione fisiologica sterile, tenuta talvolta per mezz'ora in termostato (ciò non in modo costante) e quindi sbattuta per $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ d'ora in agitatore (un più lungo soggiorno in agitatore toglie efficacia all'estratto); dopo di che veniva lasciata per tutta la notte o per 24 ore in ghiacciaia. Al mattino seguente tutta la parte liquida spremuta veniva filtrata per carta, a lungo centrifugata e addizionata quindi di nuova soluzione fisiologica, che veniva di nuovo prima rapidamente sbattuta con la detta poltiglia-residuo, e ciò fino a raggiungere un volume pari a 4 cmc. per ogni ghiandola impiegata, sì che, ad es., da un materiale di 60 ghiandole di vitella di latte preparavansi 240 cmc. di estratto. Questo risulta roseo o biancastro lattiginoso fortemente opalescente, imm modificabile in tale suo aspetto anche da protratta centrifugazione elettrica. Superfluo avvertire che in tutte le manovre erano osservate, nei limiti del possibile, le regole della maggior sterilità; ciò non ostante, quando l'estratto non era impiegato all'atto stesso di sua preparazione, a prevenire troppo facili inquinamenti attraverso a tante manovre, veniva generalmente aggiunta una certa quantità di cloroformio puro. L'estratto era conservato in ghiacciaia, e immediatamente prima dell'uso la quantità da impiegarsi veniva messa in larga capsula, piatta, e tenuto un po' in termostato per assicurarci della scomparsa anche delle più minimali tracce di cloroformio. Furono quasi sempre usati estratti freschissimi, appena preparati; nelle poche esperienze, però, nelle quali si ricorse ad estratti da alcuni giorni al buio ed in ghiacciaia, non ci risultarono modificazioni delle proprietà biologiche. Come animale, dopo aver riconosciuto in prime esperienze come poco adatto il cane, fu impiegato il coniglio (peso medio fra 1500 e 2500). Le iniezioni endovenose furono sempre praticate nella vena marginale auricolare, tiepide (a $37^{\circ}.1/2$), e generalmente di estratto puro (4 cmc. = 1 ghiandola), raramente con estratto diluito pure in soluzione fisiologica tiepida. La pressione arteriosa fu presa alla carotide primitiva e le grafiche raccolte per trascrizione continua con inchiostro mediante pennine a serbatoio su rotolo a svolgimento continuo e regolato ad una velocità costante di 1 cm. per ogni 5" e cioè di 12 cm. per ogni minuto primo.

Tutte le grafiche leggonsi da destra a sinistra di chi legge, e poichè fu adoperato il manometro a mercurio di Ludwig, così per avere il valore reale della pressione in centimetri di Hg occorre moltiplicare per due le altezze inscritte nelle varie grafiche dall'ascissa.

*
* *

Ciò premesso, riferiamo anzitutto e molto succintamente i protocolli di alcune esperienze; incominciando con quelle delle quali si è creduto riprodurre la grafica:

ESPERIENZA IV (di registro) 8 gennaio 1912. — Coniglio di kgr. 3.100. Estratto di vitella di latte tenuto 24 ore in ghiacciaia. Indicazioni tecniche come già da istruzioni date (vedi sopra). Il tracciato (vedi fig. I della tavola) mostra all'inizio curve respiratorie ampie e piuttosto irregolari, ma che si regolarizzano poi, sicchè nel minuto primo (di cui una parte è riprodotta nella grafica annessa), prima dell'iniezione si ha: pressione media 103, respiri 32, pulsazioni circa 200. Si iniettano (fra

le due croci della grafica n. 1) 2 1/2 cmc. di estratto in 33". La pressione, che immediatamente prima dell'iniezione stessa era scesa a 95 mm., sale poi per i primi 12" dell'iniezione con curva regolare fino a raggiungere di nuovo mm. 103-104. Dopo di che, mentre le curve respiratorie rapidamente impiccioliscono fino a sparire, la pressione rapidamente si abbassa, sì che (vedi grafica) al quindicesimo m." dell'iniezione è mm. 100, al ventesimo m." è 90, al venticinquesimo 72, al trentesimo 64 mm. e 65.5 al momento nel quale l'iniezione cessa, rappresentato sulla grafica dalla crocetta di sinistra. A questo punto non figurano sul tracciato curve respiratorie, mentre le ondulazioni sfimiche sono più alte e di frequenza pari a 138 al m'.

Dalla fine dell'iniezione però la pressione va lentamente innalzandosi, sì che, facendo il calcolo di 5" in 5", si ha alla fine di 5", mm. 66; alla fine di 10", 68; alla fine di 15".75 — nel qual punto riappaiono piccole le curve respiratorie; — alla fine di 20".83; e 22" dopo l'iniezione mm. 84.5. Da questo momento la quota media della tensione nuovamente e gradualmente si abbassa, sì che alla fine del tratto che si è riprodotto, e cioè 50" dopo l'iniezione, la pressione è di 68 mm., mentre il polso ha frequenza media di 196 al m.' e si presenta più piccolo, ed il respiro ha una frequenza di 44. Da questo momento ed attraverso piccole oscillazioni la pressione si va rimettendo, sì che le cifre medie per ogni minuto primo prese dal piccolo segno verticale, evidente anche nella grafica, sono nel primo minuto mm. 74, nel secondo 76.5, nel terzo 83.8, nel quarto mm. 87.

A questo punto (vedi grafica n. 2 della tavola) si pratica una seconda iniezione di 4 cmc. di estratto in 53" (fra le due crocette): durante i primi 30" la curva va leggermente e dolcemente ascendendo fino ad un massimo di mm. 91.5, mentre il polso è appena un po' più evidente e più estrinsecate le curve respiratorie. Queste però si rendono in questo punto, e cioè dopo circa 30" dall'inizio dell'iniezione, più piccole ed ineguali, e la pressione prende a gradualmente abbassarsi, sì da essere mm. 73 nel momento nel quale l'iniezione finisce (seconda crocetta a sinistra) e dieci minuti secondi appresso mm. 64; dopo di che di nuovo e leggermente ascende per 20" fino a mm. 72, per ridiscendere ancora progressivamente, tanto che nel momento nel quale il tracciato riprodotto finisce si ha pressione di mm. 64. L'animale riceve poi — sempre per via endovenosa — altri 8 cmc. di estratto con più scarsi effetti pressori, e muore poco dopo aver ricevuto altra iniezione di 10 cmc.

ESPERIENZA VIII (di registro). 17 febbraio 1912. — Coniglio di gr. 2150. Indicazioni tecniche come sopra, dovendosi aggiungere però che sono stati isolati e sezionati lo sciatico e il vago di destra, tenendo i monconi centrali di ambedue legati ad un filo.

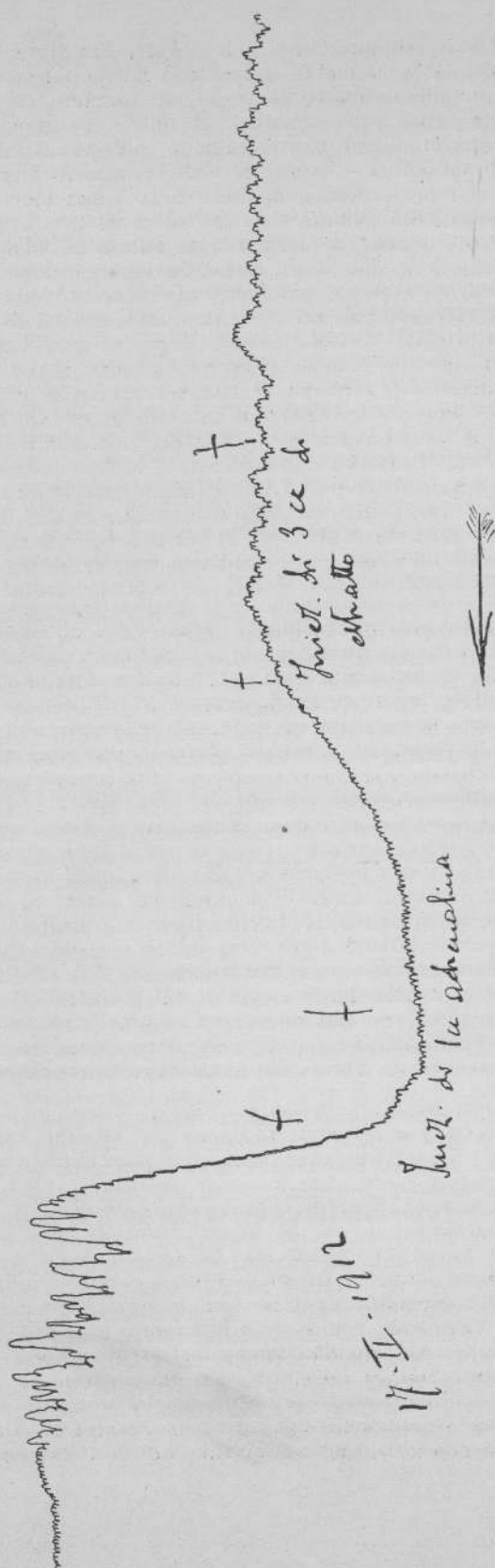
Le curve respiratorie sono in questo tracciato (grafica n. 3) sì poco manifeste da non prestarsi a calcoli sicuri. La curva si svolge regolarmente; nel minuto primo prima dell'iniezione — in parte riprodotto — si hanno 186 pulsazioni e quota media della pressione a mm. 100. Si iniettano — fra le due crocette della grafica — 3 cmc. di estratto in 18 m". e la pressione, che nel primo inizio scende alcun poco e cioè a 97, prende subito dopo e rapidamente a salire sì che 5" dopo l'inizio della iniezione stessa è 107; 10" dopo 111, 15" dopo 112 e 2" appresso 114; il polso è in questo momento più profondo, più ampio e più raro, poichè calcolata, riferita al minuto primo, si ha una frequenza di 138 in luogo della cifra iniziale di 186. Ma negli ultimi secondi ancora dell'iniezione la pressione tende a scemare sì che nel momento in cui cessa l'introduzione endovenosa di estratto (crocetta sinistra), si hanno mm. 99.5. Da questo momento determinasi per la durata di 30" una graduale discesa nelle sue particolarità bene raffigurate dalla grafica annessa sì da esimere da dettagli di descrizione. In questo momento appaiono — appena accennate — le oscillazioni respiratorie e la frequenza del polso risale — riferita al m.' — a 176, mentre la tensione misurata di 5" in 5", dà rispettivamente le cifre di 105.5, 99.5, 96.5, 91.5, 82.5, 73 fino alla pressione minima di mm. 70 all'incirca. Dopo di che — come dal tracciato figura — va lentamente e progressivamente rialzandosi sempre però restando più bassa dell'iniziale; e per vero le cifre prese ancora e

sempre di 5" in 5" corrispondono a mm. 73.5, 77.5, 81, 81, 80. Siamo così a 1 dalla fine dell'iniezione nel qual punto le lievi irregolarità palesate dalla curva vanno ascritte a piccoli movimenti dell'animale per lievi trazioni sul moncone centrale del vago onde metterlo bene allo scoperto. E quivi che una lieve stimolazione elettrica su di esso esercitata (vedremo la ragione più avanti) suscita la classica brusca caduta della pressione fino a mm. 60, come dalla grafica appare evidente; dopo di che la pressione risale gradatamente e in 10" raggiunge la quota di mm. 84. È a questo punto che la stimolazione elettrica dello sciatico provoca dolore, grida e agitazione dell'animale, nonché il caratteristico aumento della pressione con un massimo a mm. 118 e una media di 102-104 all'incirca e ciò per 36" fino a quando cioè una nuova stimolazione un po' più forte al vago provoca di nuovo brusca ipotensione con un *minimum* a 56 mm., e una quota media di 68-70, fatti tutti ancora compresi nel riprodotto tracciato n. 3. Dopo di che lentamente, gradualmente e solo con qualche oscillazione la pressione tende a risalire sì che le medie prese di 30" in 30" danno le cifre 86, 99, 93.8, mentre si ha una frequenza di polso di 190 e le oscillazioni sfigniche figurano più ampie che all'inizio delle esperienze. Si esegue in questo momento e sempre per via endovenosa, iniezione di 1 mmg. di adrenalina con i classici risultamenti, e con uno sbalzo della pressione a ben 156 mm. nello spazio di soli 2". A 2" dall'iniezione di adrenalina, essendo la pressione ad una quota media di mm. 187, si iniettano in 26" 4 cmc. di estratto ottenendosi ipotensione discreta (113 mm.) durante il periodo dell'iniezione, seguito da breve ripresa (a mm. 126) con quota media successiva a 120 mm.. Si sospende l'esperienza.

ESPERIENZA IX (di registro). 17 febbraio 1912. — Coniglio di kg. 2.600. Nel resto i soliti dati. (Vedi figura nella pagina seguente). Si ha fin dall'inizio dell'esperienza un tracciato assai regolare; nel minuto primo prima dell'iniezione le cifre sono: respirazione 45, pulsazioni 180, pressione media mm. 85.5. Si iniettano allora 3 cmc. di estratto in 17" e si osserva che mentre nei primi 5" la pressione si mantiene immodificata, nei 5" successivi invece tende a risalire, per raggiungere in capo a 12" i mm. 90. Da questo momento le curve respiratorie, già prima impicciolite, scompaiono e la pressione prende decisamente e progressivamente ad abbassarsi sì che al momento in cui l'iniezione finisce è di mm. 80, e calcolata successivamente di 5" in 5", corrisponde alle cifre di 74, 61.5, 51.5, 47, 45. Nel frattempo le ondulazioni sfigniche si sono fatte più ampie, più profonde e più rare; si che calcolando quelle degli ultimi 15" e riferendole al minuto primo si ha una frequenza di 151 in luogo di 180. Si pratica in questo punto (fra le due crocette) iniezione endovenosa di adrenalina che dà i classici effetti, come l'annesso tracciato dimostra, con sbalzo pressorio a mm. 152, cui segue immediatamente un preve periodo ad ampie oscillazioni fra 127-160 mm., dopo di che — come l'ultimo tratto della grafica riprodotta dimostra — prosegue regolare ad una quota media di mm. 148. Un'iniezione di 4 cmc. di estratto praticata dopo circa mezzo minuto primo è seguita per 30" da lenta e graduale discesa della pressione, che dipoi rapidamente precipita; l'animale offre convulsioni e muore.

ESPERIENZA XX (di registro). 27 febbraio 1912. — Solite indicazioni tecniche. Coniglio di kg. 1.570. Oscillazioni sfigniche quasi inavvertibili. Nel minuto primo prima dell'iniezione, si hanno 50 respiri e pressione media di mm. 109. Si iniettano rapidamente 3 cmc. di estratto. La pressione si mantiene quasi immutata per 20", poi ha un breve rialzo a 110 e quindi precipita; in 30" si porta a 40 e quindi rapidamente l'animale muore.

ESPERIENZA V (di registro). 16 febbraio 1912. — Solite indicazioni. Coniglio di kg. 1.950. È grafica interessante per la sua atipicità. Ottenuta una notevole regolarità di tracciato, nel quale non son visibili però le oscillazioni respiratorie, ci si appresta all'iniezione. Nel minuto primo prima di questa si hanno pulsazioni 132 e pressione mm. 109. Si iniettano (via endovenosa) 6 cmc. di estratto in 32": nei primi 15" dell'iniezione la pressione sale dolcemente a 112 e già verso la metà il polso si rende palesemente più raro e più profondo. Dal diciottesimo al ventesimo minuto secondo la tensione scende fino ad *minimum* di 88 mm..



risalendo, nel momento in cui l'iniezione finisce a 93. Discende poi di nuovo per altri 8" fino a 79, mentre il polso si fa sempre più raro e più espanso. Da qui rapidamente risale sì da raggiungere in 15" l'altezza di mm. 138, alla quale si mantiene per 38". In questo periodo le oscillazioni sfimiche raggiungono un'altezza di 4, 4 1/2 mm. in luogo degli iniziali 1, 1 1/2 mm., e riferita al minuto primo si ha una frequenza di 104 pulsazioni in luogo di 132. Da questo punto, mentre le oscillazioni sfimiche si rendono progressivamente meno espase e più irregolari, la tensione discende rapidamente passando in 75" da mm. 138 a 40, essendo le cifre relative prese di 5" in 5": 138, 130, 120.5, 110, 101.5, 96.5, 86, 83, 77.5, 73, 67, 61, 52, 47, 40. Le oscillazioni sono negli ultimi momenti incerte e l'animale muore rapidamente.

ESPERIENZA XV (di registro). 19 febbraio 1912. — Coniglio di kg. 2.350. Solite indicazioni; in più però si distruggono prima dell'esperienza i nervi depressori di ambo i lati e si preparano uno sciatico ed un vago. Curva regolarissima, oscillazioni respiratorie quasi indistinte. Nel minuto primo prima dell'iniezione, si ha frequenza 200, pressione 85.5. Si iniettano 4 cmc. in 28", il che provoca grida e scosse dell'animale, con oscillazioni della grafica fino a 100. Negli ultimi secondi però la pressione si regolarizza e incomincia a scendere onde quando l'iniezione finisce è 92 e le cifre successive di 5" in 5" sono: 89.5, 88, 83, 78.5, 72.5, 69, 68.5, 66.5, 65, con una differenza da prima dell'iniezione di mm. 20.5. L'eccitazione dello sciatico — moncone centrale — in questo momento eseguita, dà i classici effetti ed elevazione della pressione a 78 mm., così come è seguita dalla classica depressione fino a 36 circa la stimolazione del vago praticata circa dopo 30", quando la tensione avea riassunto una quota media di 66. Non si sono notate, evidenti almeno, differenze nel polso. Da questo punto la pressione progressivamente s'innalza, onde dopo 4 minuti ha quota media di mm. 77.5, avendosi al minuto primo 202 pulsazioni e 42 respirazioni resesi ora sulla curva evidenti. Si iniettano allora altri 4 cmc. in 30", con il che la tensione va lentamente e leggermente aumentando fino ad 84 per declinare poi, onde alla fine dell'iniezione è a mm. 80; la discesa continua poi regolare e dolcissima sì che in capo a 30" la pressione è 68, con una differenza da prima dell'iniezione di soli mm. 12. Da questo momento si praticano ancora due iniezioni endovenose di 4 cmc. l'una, con effetti sempre più scarsi, e due direttamente nelle cavità cardiache, l'una di tre, l'altra di quattro cent. cubi (sugli effetti delle iniezioni intracardiache non desidero qui intrattenermi per mancanza da parte mia di numerosi controlli e quindi di sicuri convincimenti) e due altre endovenose, l'una di 6, l'altra di 4 cmc. ognuna, sempre più deficiente di azione ipotensiva. Dopo ciò, e cioè dopo l'introduzione diretta in circolo di ben 35 cmc. di estratto, si pratica iniezione endovenosa di 1 cmc. di adrenalina (all'1 per mille) e con i classici risultamenti, avendosi in poco più di 5", uno sbalzo della pressione da 67 a 126, e notandosi poi per lo spazio di circa 80", ampie oscillazioni fra mm. 100 e 146, dopo di che la curva si rende regolare e tale prosegue; l'animale muore per iniezioni di adrenalina successivamente praticate.

ESPERIENZA XVI (di registro). 22 febbraio 1912. — Coniglio di kg. 1.800. Solite indicazioni, eccezione fatta per la prima iniezione che anziché endovenosa è endoperitoneale. La grafica è fin dall'inizio regolare; sono però quasi inavvertibili le oscillazioni respiratorie. I valori medii iniziali sono: pulsazioni 139, pressione 37. Si iniettano, senza modificazioni apparenti sulla grafica, 20 cmc. di estratto, in 13", endoperitonealmente. La pressione va in seguito lentissimamente diminuendo, sì che i valori di 3' in 3' sono: 74, 70, 67, 64. In 12 minuti primi si sono quindi perduti 13 mm. di pressione: nel minuto primo successivo la tensione rialza di 1-2 mm. e le oscillazioni sfimiche appaiono più manifeste. Si iniettano allora nelle vene in 35" 6 cmc. di estratto diluito in altrettanta soluzione fisiologica tiepida aggiunta al momento. Fin dall'inizio dell'iniezione il polso mostra tendenza a farsi più ampio e più raro, mentre nei primi 10" la pressione sale fino a 69. Dopo ciò e mentre il polso si fa notevolmente raro, profondo, e irregolare, la pressione cade bruscamente sì da passare nello spazio di 10 12" a 20 mm., per innalzarsi poi con irregolari oscillazioni sì che nel momento in cui si cessa dall'iniezione è a mm. 36.

Per altri 35'' la curva va risalendo e le cifre prese di 5'' in 5'' sono: 34, 35.5, 38, 44, 48, 55, 64. A questo punto, per probabile coagulino nella cannula, la trascrizione si sospende per 45''; quando rimosso il coagulo e cioè dopo 45'', si riprende la trascrizione, la pressione è 24, il polso raro e irregolare, e l'animale va rapidamente morendo.

ESPERIENZA V (di registro). 13 gennaio 1912. — Solite indicazioni tecniche. Coniglio di 2350 gr. La grafica si svolge con molta regolarità: nel minuto primo prima dell'iniezione, si hanno 34 respiri, 244 pulsazioni e pressione pari a 94 mm. Si fa allora in 15'' iniezione in peritoneo di 20 cmc. di estratto, che provoca scosse da parte dell'animale (l'estratto inavvertitamente non fu intiepidito). La grafica dopo ineguali sollevamenti in rapporto con detti movimenti, riprende la sua regolarità, notandosi però che di mano in mano le oscillazioni respiratorie si fanno gradatamente più piccole e più indistinte le ondulazioni sfimiche, si dà non potersene far un calcolo esatto; la pressione va pure — attraverso talora ad ondulazioni — diminuendo, e i suoi valori presi di 1' in 1' dall'iniezione sono: 90, 87, 85, 80, 79, 80, 78, 77, 77, 75, 75, 74, 72, 74, 70.5, 75, 80. Siamo quindi a 17 minuti primi dalla iniezione e negli ultimi minuti le oscillazioni respiratorie hanno ripreso in evidenza, e il polso si è fatto più alto e più raro (156 al minuto primo). Essendo così la pressione ad 80 ci si appresta ad un'iniezione endovenosa se non che immediatamente prima di spinger la soluzione (dolore all'orecchio?), si ha una depressione a 65, che riprende tosto, sì che durante l'iniezione di 2 cmc. in 18'' la pressione si mantiene ad una quota media di 80. Tende però a scemare verso la fine, onde è 75 quando si finisce l'iniezione stessa, dopo di che continua a discendere per altri 18'' avendosi di 5'' in 5'' le quote medie di 62, 54, 50 e 48. Segue tosto una ripresa per cui la pressione — essendo il polso anche più ampio — sale in 20'' a 82, e vi si mantiene 20'', tosto discendendo si dà aversi poi nei 2 m. successivi le quote medie di 74 e 61.50. Si iniettano a questo punto 3 cmc. di estratto nelle vene in 20'', cui segue un periodo di convulsioni violente che alterano naturalmente la grafica. Si va poi ristabilendo in regolarità sì che dopo 5 minuti primi si ha pressione di 74 mm. Un'iniezione endovenosa di 6 cmc. in 35'' provoca allora manifesta rarefazione e amplificazione del polso, nonchè transitorio aumento (durante l'iniezione) della tensione (mm. 82), con discesa verso la fine, sì che nel momento in cui la iniezione finisce si hanno mm. 62 e dopo altri 10'' mm. 58. Segue una breve ripresa fino ad 80 e di nuovo discesa progressiva fino a 50.

ESPERIENZA XVIII. — Coniglio di kg. 1.70). 2 marzo 1912.

Solite indicazioni. Si preparano però vago e sciatico scoperti e recisi, e si sagliano prima gli effetti dell'eccitamento del loro moncone centrale. Si hanno ampie curve respiratorie dell'altezza di 8-9 mm., con 19 respiri al minuto primo, 138 pulsazioni e pressione 108. Si esegue allora iniezione endovenosa di 4 cmc. di estratto in 52''. Fei primi 30'' tutto, polso, respiro, pressione si mantiene immutato; succede poi un'oscillazione respiratoria più bassa, il polso si rende più piccolo e indistinto, e la pressione rapidamente precipita sì che al momento in cui finisce abbiamo mm. 46. Tende poi tosto dopo a risalire sì che in 15'' raggiunge i mm. 54. Si eccita allora lo sciatico e la pressione con ampie e irregolari oscillazioni, sale anche fino ad 80; si stimola allora il vago e si provoca un improvviso abbassamento della pressione di mm. 28. La curva riprende poi a 60 mm. circa, ma cade con rapido declivio, e in 3 minuti primi l'animale muore.

ESPERIENZA II (di registro). — Indicazioni abituali. 6 gennaio 1912.

Piccolo coniglio di kg. 1.400. Curva all'inizio piuttosto irregolare; non visibili oscillazioni respiratorie; anche il polso è sulla grafica piccolissimo, quasi impercettibile. Nel minuto primo prima dell'iniezione, la pressione è 72.

S'iniettano allora 6 cmc. di estratto in 33''; la pressione si mantiene nei primi 20'' dell'iniezione immutata, sale poi fino a 75, ma discende poscia piuttosto rapidamente sì che nel momento in cui l'iniezione finisce, la pressione è 60.5, dalla qual cifra continuando a scemare giunge in altri 10'' fino ad un *minimum* di 48; da qui lentamente riprende fino ad aversi un *plateau* di relativa stabilità verso mm. 60.

ESPERIENZA XII (di registro). 12 gennaio 1912. — Coniglio di kg. 1.970. Solite indicazioni tecniche.

Curva ad ampie oscillazioni respiratorie. Nel minuto primo prima dell'iniezione si hanno 26 respiri, 172 pulsazioni e tasso medio della pressione 76.4. S'iniettano 4 cmc. in 37"; durante la prima metà dell'iniezione il respiro si mantiene evidente e la pressione leggermente aumentata fino a raggiungere 83 mm. Ma a circa 18" dall'inizio le oscillazioni respiratorie si fanno gradatamente più piccole fino a sparire, mentre anche la pressione si abbassa un po' (fino a 71), per essere 73.5 nel momento in cui si cessa l'iniezione di estratto. Da questo punto e per 20" risale, mentre mostra oscillazioni sfimiche rare (138 al minuto primo) e notevolmente profonde (altezza avuta di 3 mm.), mentre che la tensione presa nel frattempo di 5" in 5" è: 80, 84, 89, 94. Da questo punto le pulsazioni si rendono più piccole quindi irregolari ed indistinte, e la pressione precipita sì che i valori di 5" in 5" sono: 90, 84, 70, 58, 44, 40, 30, 23, 20 e da questo punto l'animale rapidamente muore dopo circa poco più di un minuto primo dall'iniezione.

Questi in succinto i verbali di alcune esperienze, avendo tralasciato di trascrivere quelle su cani come le meno significative ed avendone, a scopo di brevità, riportata una parte soltanto — la più dimostrativa — delle molte eseguite sopra il coniglio e sopra tutto tralasciando quelle nelle quali — in ragione della dose impiegata — si ebbe rapida la morte dell'animale. Vanno aggiunte però a titolo di complemento talune constatazioni di indole generale e cioè che si hanno non di rado e specie dopo dosi ripetute fatti convulsivi generalizzati, che negli animali iniettati si provoca evidente e talora intensa leucopenia e che praticando l'autopsia subito dopo la morte si nota iperemia degli organi cavitari — addominali in ispecie, — orecchiette distese e cuore pulsante mantenendosi tale talvolta (*ultimae morientes* le orecchiette) anche per 7-8 e più minuti dopo la morte dell'animale. Mai constatammo coaguli nelle grosse vene, nè spandimenti sanguigni nelle cavità sierose: il sangue anzi è di tinta scura e mostra cospicuo ritardo nella coagulazione e questo è tale che raccogliendo il sangue in un calice o in cilindri di vetro, ancora 24 ore dopo — qualche volta anche di più — si può trovare incoagulato e fluido: non solo, ma in quanto coagulo vi sia questo non è represso nè tenace poichè basta scuotere un po' il recipiente per ridare alla massa sufficiente grado di fluidità che permetta di travasarla senza apparenza di grumi.

Tale essendo la prima serie dei fatti osservati, quali le deduzioni?

Siamo autorizzati anzitutto ad affermare che l'estratto di ghiandola carotidea di vitellino di latte, preparato secondo le norme tecniche dettate e iniettato per via endovenosa ad animali di specie diversa, non riesce indifferente ma estrinseca particolari azioni per entità manifeste e per qualità, grado e natura a determinati caratteri. Pare a noi conveniente però di separatamente analizzare gli effetti generali indotti nell'animale iniettato e gli effetti cardiovasali e ciò non tanto a scopo di chiarezza quanto forse per la diversa portata, tenendo i primi ad azioni tossiche a significato generico così come tossici son risultati ad es. gli estratti di capsula surrenale, ipofisi, polmone, linfoglandule ecc., e assumendo i secondi — per quanto del pari comuni, come vedremo, ad altri estratti organici — maggior carattere di individualità.

Va in primo luogo avvertito però che non è possibile ottenere estratti a costante valore assoluto sì che furono non di rado notate nei vari casi differenze e

talora spiccate, il che non permette di riferire cifre precise. In tesi generica può affermarsi però che per estratti di media efficacia e dosati — come quasi sempre facemmo — in guisa che 4 cmc. di estratto corrispondessero ad una ghiandola di vitellino di latte, è da considerarsi come dose minima mortale una dose di 4-5-6 cmc. rapidamente iniettata per le vene a conigli di kgr. 1.600-2.000 all'incirca avendo in ciò, come sempre, valore il peso dell'animale e l'individuale sua resistenza. Quando si inietti dose minima mortale o quantità superiore, l'animale soccombe rapidamente nello spazio di 50"-60" fino a qualche minuto, senza offrire di regola quel periodo di violente contrazioni che è sì frequente nelle iniezioni di dosi mortali di estratto polmonare o linfatico (Cesa-Bianchi), ma solo di rado offrendo modici fenomeni convulsivi o semplici scuotimenti generalizzati. Si ha invece pronto affievolirsi e quindi arresto della funzione respiratoria, mentre il polso si rende più profondo e più raro dapprima, ineguale e impercettibile di poi e di pari passo col rilasciamento generale verificasi brusca caduta della pressione vasale. Fenomeni tutti questi nella loro insorgenza ed evoluzione, nel reperto anatomico esposto, nella provocata leucopenia, incoagulabilità del sangue e relativamente lunga sopravvivenza delle contrazioni cardiache ecc., ecc., siffattamente analoghi a quelli che per es. si hanno per iniezione di estratti di polmone e di tessuto linfatico dal Cesa-Bianchi (1) recentemente si bene analizzati in ripetute ottime memorie, da dovere a questi senz'altro essere equiparati.

Nè manca qui pure quella particolare assuefazione ed aumento di resistenza degli animali (come già Livierato per la milza e Roger pel polmone aveano osservato e Cesa-Bianchi pei vari estratti ha particolarmente messo in evidenza sottoponendo poi ad accurato esame critico l'interessante problema) che si ottiene praticando a breve distanza iniezioni ripetute a dosi subentranti. E per vero — come taluno dei protocolli riportati ci ammonisce — mentre una prima dose massiva di 6 cmc. (e talora, a seconda degli estratti, anche dose minore) riesce mortale, incominciando invece con dosi di 1-2-3 cmc., e via via progressivamente aumentando si può giungere non solo ad iniettare un quantitativo complessivo di estratto 3-4-5 volte maggiore del minimum mortale, ma altresì ad iniettare assieme una dose anche doppia della mortale. Assuefazione questa che si dà in rapporto degli effetti mortali non solo, ma anche nei rapporti della tensione vasale, come risulta documentato dalle cifre esposte in vari dei protocolli riportati e dalla considerazione comparativa dei due tratti di grafico (tracciati n. 1 e 2) riportati ad illustrazione del protocollo dell'esp. IV, e i quali bene dimostrano che mentre una prima iniezione di 2 ½ cmc. diede uno scarto dalla pressione iniziale di mm. 38.5, una seconda iniezione e questa volta maggiore (4 c. c.) non diede se non una differenza di mm. 23. E nei riguardi della tolleranza tossica valga ancora di esempio l'esp. XV nella quale l'animale (coniglio) nello spazio di 22 m.' e in dosi varianti di un estratto mortale alla dose di 5 cmc. ricevette complessivamente 18 cmc. nelle vene e 7 cmc. direttamente nelle cavità cardiache, e non morì se non a seguito di

(1) CESA-BIANCHI. Varie note sopra l'azione degli estratti organici pubblicate successivamente nel *Pathologica*, 1911 e 1912.

ripetute iniezioni di adrenalina (ad altri intenti eseguite) anche avendosi nelle successive prove effetti pressori ogni volta minori. Tutto ciò pertanto qualora le iniezioni siano fra di loro sensibilmente vicine giacchè a distanza di ore o di un giorno gli effetti difensivi sono inavvertiti o quasi.

Non sembrano in tal senso manifestamente protettive invece le iniezioni endoperitoneali: e per vero il protocollo dell'esp. XVI ci apprende che mentre l'iniezione intraperitoneale di 20 cmc. di estratto avea indotti — benchè di gran lunga più attenuati — gli abituali effetti cardiovasali che vedremo ben presto (diminuzione della pressione, amplificazione e rarefazione del polso) non ha poi impedito la morte per iniezione endovenosa della dose mortale (6 cmc.). Così come nell'esp. XVII una iniezione endovenosa di 2 cmc. dà spiccati gli abituali effetti pressori pur susseguendo ad una distanza di 17 m. ad un'iniezione di 20 cmc. in peritoneo, mentre le altre iniezioni ulteriormente praticate mostrano di aver risentito l'azione preparatrice e difensiva della lieve iniezione endovenosa. Non devo tacere però che non avendo eseguite ricerche a notevoli distanze di tempo (di ore ad es.) dall'iniezione endoperitoneale, intendiamo qui di riferirci soltanto ad iniezioni praticate a brevi distanze, ma tali però da dover ugualmente indurre, dalle modificazioni sfimiche e pressorie notate, come avvenuto un certo assorbimento dell'estratto stesso introdotto.

Nè tale possibilità di assuefazione è forse priva di significato nei rapporti del meccanismo di azione di essi estratti organici.

Cesa-Bianchi occupandosi delle conclusioni di Roger che ha riconosciuto agli estratti polmonari marcato potere ipotensivo (1), subordina l'ipotensione all'azione tossica dell'estratto e alle condizioni generali dell'animale che sta morendo e contesta che si debba riconoscere agli estratti polmonari un marcato potere ipotensivo, facendo considerare che l'iniezione di dosi submortalità di estratto polmonare non esercita un'azione apprezzabile sulla pressione sanguigna e che con opportuni accorgimenti tecnici è possibile di iniettare in uno stesso animale diverse dosi mortali senza che la pressione venga modificata in modo notevole.

Ma nel caso nostro però le cose sono un poco diverse e così va notato anzitutto che dosi submortalità e tali da essere indifferentemente sopportate dall'animale hanno non di meno effetti ipotensivi, sì da aversi eventualmente mancante o almeno non evidente — in ragione della dose impiegata — l'azione tossica, ma non l'ipotensiva. Non solo, ma (e qui mi riferisco sia agli estratti di ghiandola carotidea che ai polmonari) se è vero che si possono con iniezioni subentranti somministrare « diverse dosi mortali » senza spiccate modificazioni sulla pressione, non va trascurato però che si tratta appunto di « dosi » mortali ma « senza effetti mortali », anzi con scarsi effetti generali, e che come nessun fatto dimostra che la diminuita azione ipotensiva si debba senz'altro e solo alla mancata azione generale, d'altra parte nessun fatto contrasta al pensiero o alla supposizione che la tollerabilità dell'animale all'azione detta tossica dell'estratto, sia aumentata anche in quanto si è stabilita una certa adattabilità circolatoria.

(1) H. ROGER, *Toxicité des extraits pulmonaires*. Archives de médecine exp. et d'anat. path., tome XXIII, 1911, janvier, n. 1, pag. 37.

Con ciò siamo ben lungi naturalmente dal non voler riconoscere che le condizioni dell'animale hanno influenza diretta sulla tensione vasale, poichè è elementare che così sia, onde nel valutare le influenze circolatorie esercitate dall'estratto non abbiamo qui preso in considerazione quelle esperienze nelle quali per le alte dosi impiegate, le condizioni generali dell'animale sono più o meno fortemente compromesse. Così come siamo ben lungi dal voler pensare che gli effetti generali indotti dalle iniezioni di estratto siano senz'altro e solo subordinabili alla sua azione circolatoria e cioè che l'animale venga a morte solo per dato e fatto dell'ipotensione e del collasso circolatorio. Ma ci sembra di non esser illogici (e più avanti svilupperemo di più le ragioni) nel ritenere che *accanto ed oltre* ad un'azione tossica generale, gli estratti di ghiandola carotidea possiedono proprietà ipotensive, col potere tossico in rapporto non diretto, nè necessario. Del resto la stessa rapidità con cui dosi subentranti vicine provocano maggior tollerabilità dell'animale, sembra quasi più richiamare un'assuefazione circolatoria che tossica.

Con particolare interesse abbiamo quindi analizzato le *azioni circolatorie* dell'estratto di ghiandola carotidea, nel che — per le già dette e troppo ovvie ragioni — ci restringeremo a considerare le dosi dall'animale ben tollerate, facendo solo un accenno al comportamento delle funzioni cardiorespiratorie di fronte a dosi mortali di estratto. In quest'ultimo caso (morte rapida dell'animale), pur avendosi naturalmente varianti individuali in dipendenza sopra tutto del manifestarsi o meno di fenomeni convulsivi, si osserva di regola una tendenza della pressione ad aumentare di qualche mm. durante il principio dell'iniezione, dopo di che, mentre il respiro si rimpicciolisce fino a rapidamente sparire e il polso tende a farsi più ampio e più raro, si inizia — ancora per solito durante l'iniezione, verso la fine — una caduta brusca della tensione, in evidente rapporto questa con le condizioni generali. Il polso è allora irregolare e di nuovo piccolo fino a rendersi impercettibile e, con lo stato di rilasciamento che precede e accompagna la morte, la pressione cede rapidamente e completamente: ciò però per lo più non in modo uniformemente progressivo, dovendosi notare come frequente un'interruzione della linea di discesa per un transitorio riprendersi della pressione, che può in qualche caso eccezionale anche raggiungere o persino superare la quota iniziale; ciò nei casi di maggior resistenza dell'animale.

L'iniezione endovenosa di estratto in dosi ben tollerate e cioè inferiori alla minima mortale, come bene risulta dall'analisi delle grafiche raccolte e dai protocolli delle molte esperienze, suole provocare un primo elevarsi della pressione, generalmente modesto, che occupa qualche volta tutto, ma generalmente parte solo del periodo dell'iniezione e durante il quale il polso può figurare già leggermente modificato nel senso di maggior ampiezza e di minor frequenza delle pulsazioni. Tale periodo è però di solito breve — 5"-10"-15" — dopo di che inizia la « fase ipotensiva » preannunziata generalmente da un più o meno rapido rimpicciolirsi delle oscillazioni respiratorie che si fanno anche talora del tutto inavvertite, nel mentre che si accentuano le già dette modificazioni sfigmatiche: amplificazione e rarefazione del polso.

In questo punto — e cioè per lo più verso la fine dell'iniezione — la pres-

sione con curva più o meno dolce e regolare — a seconda dell'entità dell'azione — diminuisce per un periodo vario di circa 20"-30"-40" e per un'entità variabile a seconda delle condizioni sperimentali (qualità e quantità dell'estratto, peso e resistenza dell'animale, ecc.), ma oscillante fra i 15-30-40 e anche più mm. di mercurio [vedi protocolli (1)]. Caduta piuttosto brusca e rilevante, quindi, cui fa seguito generalmente una piccola ripresa di varia entità a guisa di collinetta (evidente sui tracciati che son stati riportati) e che non raggiunge di solito la quota primitiva della pressione, così come la nuova discesa o depressione che immediatamente le segue non suole abbassarsi di nuovo fino al punto minimo prima raggiunto. Da allora poi si osserva costante un graduale ascendere della pressione fino ad avvicinarsi o a raggiungere le cifre primitive, dovendosi ancora notare che tosto dopo il periodo già detto di apnea e di respiri piccoli irregolari, periodo che suole accompagnare la prima fase ipotensiva, il respiro si va ripristinando, pur mantenendosi per un po' più frequente e più piccolo che per l'innanzi.

Questo lo schema più abituale degli effetti circolatori generalmente indotti da dosi di estratto ben tollerate, e che può quindi schematizzarsi dicendo che ad un modestissimo ed iniziale aumento della tensione vasale, segue una cospicua e prolungata ipotensione, generalmente interrotta da una piccola ripresa verificantesi tosto dopo il *maximum* della caduta pressoria, fenomeni tutti in genere accompagnati da iniziale impieciolimento notevole del respiro e da palese rarefazione e amplificazione del polso; fenomeni tutti questi verificantesi immutati anche se all'animale si sono preventivamente tagliati i nervi depressori.

Se questo però è quanto ordinariamente e nella massima parte dei casi si dà (come può del resto apprendersi direttamente dai protocolli e dalle grafiche), anche possono verificarsi talune varianti ed anomalie di comportamento. Deve avvertirsi così come non raro un fugacissimo e modestissimo abbassarsi della pressione all'inizio stesso dell'iniezione, fatto codesto che verificandosi talora anche qualche secondo prima che si spinga il liquido dell'iniezione (vedi tracciato n. 1) è vero similmente artificiale e forse dovuto al dolore per l'introduzione dell'ago. Altre anomalie di comportamento talune volte osservansi invece a carico della abituale modesta ripresa che segue alla maggior ipotensione e che presentasi talvolta di diversa entità. Valga di esempio l'esperienza V, nella quale per l'iniezione della dose minima mortale, la pressione dopo esser scesa di 30 mm. (da 109 a 79) risalì rapidamente fino a 138 mm. e cioè a 29 mm. in più della tensione iniziale, per offrire di poi la classica ed abituale discesa, dovendosi ancor qui rilevare di fianco a tale anomalo comportarsi della pressione che quanto mai evidenti furono invece le abituali modificazioni del polso passato ad una frequenza di 104 dall'iniziale 132,

(1) Per citare alcune cifre dei protocolli, limitandoci agli effetti di dosi non mortali e alla prima iniezione di ogni esperienza e riferendoci alla pressione iniziale (astrazione facendo cioè del lieve aumento che suole verificarsi al primo iniziarsi dell'iniezione) ricorderemo una differenza di mm. 38.5 nell'esperienza IV; di mm. 30 nell'esperienza VIII; di mm. 41.5 nell'esperienza IX; di mm. 20.5 nell'esperienza XV; di mm. 24 nell'esperienza II; ecc. ecc.

con oscillazioni sfigmiche dell'altezza di 4 $\frac{1}{2}$ -4 mm. in luogo degli iniziali mm. $\frac{1}{2}$ -1. Analoga e del pari anomala manifestazione ipertensiva un'altra volta ancora ebbe pertanto a verificarsi e si fu per questa ragione che volli in ultimo riportare anche il protocollo dell'esperienza XII, nella quale la dose iniettata fu di 4 cmc. e l'effetto mortale e nella quale, dopo una prima abituale ma modesta depressione della tensione, si ebbe per 20'' una fase ipertensiva fino a mm. 94 dagli iniziali 76.4, dopo di che si presentò rapida e pronta la depressione fino alla morte.

Stabilito così nelle sue linee essenziali il comportamento della pressione e del polso, che per le considerazioni esposte non sapevamo senz'altro e solo subordinare all'azione tossica dell'estratto, si volle proseguire in ulteriori ricerche, eseguite come sempre sotto l'autorevole guida del prof. Bufalini.

Volle così anzitutto indagarsi la tonicità del centro vasomotore bulbare studiando gli effetti pressori dell'eccitazione elettrica del vago e del simpatico (moncone centrale) opportunamente preparati, stimolazione direttamente e separatamente, portata sui nervi in piena efficienza di fase ipotensiva. Orbene: dai trascritti protocolli delle esperienze VIII, XV, XVIII, da molte altre ricerche nel lavoro non riportate, nonché dalla grafica n. 3 è risultato evidente che tanto l'eccitazione del vago quanto quella dello sciatico, moncone centrale, praticate a brevissima distanza dall'iniezione e precisamente cioè essendo ancora in atto ed in piena estrinsecazione l'inerte stato ipotensivo, provoca nell'un caso e nell'altro i classici e ben noti effetti pressori (brusca ipertensione per lo sciatico e brusca ipotensione pel vago) in modo costante e senza differenze di grado con le eccitazioni fatte — con pari intensità di corrente e per controllo — prima dell'iniezione. Onde può ragionevolmente dedursene che l'iniezione di estratto di ghiandola carotidea non modifica sostanzialmente la tonicità del centro vasomotore bulbare.

Sembrò allora opportuno studiare l'eventuale azione diretta vasomotoria degli estratti e a questo scopo usufruendo dell'apparecchio di Langendorff si praticò, come d'ordinario in tali esperienze si esegue, circolazione artificiale attraverso a polmone di coniglio appena ucciso, facendo circolare alternativamente come siero-controllo del siero artificiale di Ringer-Locke con sangue di vitello, defibrinato e filtrato, al 3 % e debitamente ossigenato, e come siero medicato lo stesso, ora indicato con l'aggiunta di estratto di ghiandola carotidea al 4-5-6 %, in una dose cioè tale da non influire se non minimalmente sul coefficiente viscosimetrico. Si deducevano le variazioni vasomotorie dalla quantità di sangue fuoriuscente dalla cannula di deflusso in una determinata unità di tempo, seguendo naturalmente tutte le necessarie cautele tecniche atte a garantire l'attendibilità dei resultamenti (polmoni di animale sano appena ucciso, cannule esattamente in posto, esclusione assoluta dell'aria, temperatura e pressione rigorosamente costanti, ecc.). Ecco alcuni protocolli di esperienza.

Esperienza del 20 febbraio 1912. Pressione di 50 mm. Hg. Il conteggio è riferito al numero di goccioline defluenti nel minuto primo. Mentre circola il sangue-controllo si hanno goccioline 35, 38, 32, media 35 al minuto primo. Si sostituisce sangue-medicato e dopo l' si hanno per ogni ml. goccioline 41, 42, 42, media di 41.66. Si risostituisce sangue-controllo e si lascia circolare per 4', dopo di che si hanno le

cifre di 33, 33, 33, media di 33. Si sostituisce di nuovo con sangue-estratto: il polmone intanto si è fatto gonfio, edematoso: si hanno per ogni m^l. gocce 106, 104, media di 105, mentre dopo 3' di circolazione di sangue-controllo si hanno le cifre di 78, 76, 76. A questo punto per la fortissima imbibizione del polmone non si ritengono più attendibili i dati e si sospende l'esperienza.

Esperienza del 3 marzo 1912. Indicazioni come sopra. Le cifre esprimono i c. c. defluenti ogni 5". Con sangue-controllo si hanno le cifre di c. c. 3, 3, 3 $\frac{1}{2}$, 3, media di 3, 1 c. c. per ogni 5". Sostituendo circolazione con sangue-medicato, dopo 50" si hanno — sempre ogni 5" — le cifre di 5, 5, 5, 5, 5, 5 $\frac{1}{2}$, 5 $\frac{1}{2}$, 5 $\frac{1}{2}$, 5 $\frac{1}{2}$, 5 $\frac{3}{4}$, 5 $\frac{3}{4}$, 6, 5 $\frac{1}{2}$, 6, con media di 5.46. Si fa di nuovo passare sangue-controllo e dopo 3' si hanno le cifre di 4 $\frac{1}{2}$, 4 $\frac{1}{2}$, 4 $\frac{1}{2}$, 4 $\frac{1}{2}$, e dopo un altro minuto primo 3, 3, 3 $\frac{1}{2}$, 3, con media complessiva di 3.81. Il polmone è gonfio, imbibito e l'esperienza sospesa.

Anche altre ricerche che per brevità non riporto, danno analoghi risultamenti. In altre ancora eseguite aggiungendo ai due tubi con sangue-controllo e sangue-medicato un terzo tubo con sangue-controllo adrenalizzato (al 2 $\frac{0}{100}$), facendo circolare il sangue-adrenalina dopo il sangue-medicato si ebbe a riscontrare diminuzione notevole dell'efflusso, il che è quanto dire che pur susseguendo all'azione sangue-estratto, l'adrenalina sviluppò come di norma le sue qualità vasocostrittrici.

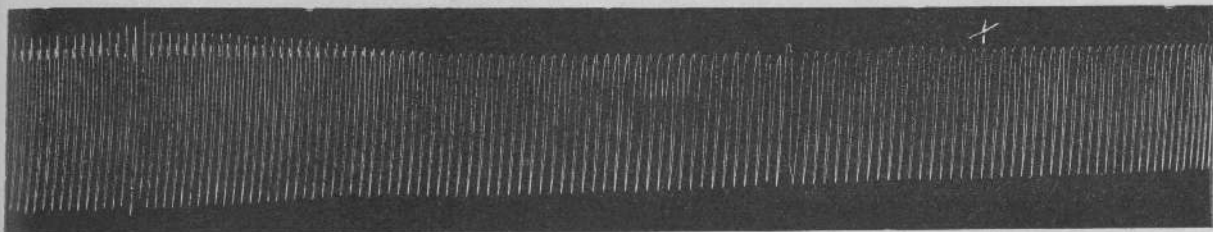
I risultati delle esperienze surriferite sono quindi, ci sembra, sufficientemente eloquenti per poter affermare che l'estratto di ghiandola carotidea possiede ed estrinseca proprietà vasodilatatrici. È quindi anche legittimo indurre che l'ipotensione vasale che segue all'iniezione endovenosa di esso estratto è, se non esclusivamente, in gran parte almeno subordinabile all'azione vasodilatatrice che le surriferite ricerche di circolazione artificiale di organi distaccati ci hanno fatto riconoscere come propria all'estratto stesso. Non eseguiamo invece ricerche atte a stabilire se all'ipotensione potesse contribuire eventuale presenza di colina nell'estratto.

Stabilito dunque che l'azione ipotensiva dell'estratto non è dovuta a diminuita eccitabilità del centro vasomotorio (effetti normali dall'eccitazione del moncone centrale dello sciatico e del vago), ma bensì in gran parte ad un'azione diretta sulle pareti vasali (vasodilatazione) abbiamo voluto verificare se all'ipotensione poteva contribuire anche la diminuita attività del cuore, e per questo si istituirono ricerche sperimentando l'azione dello estratto di ghiandola carotidea sul cuore di coniglio staccato. Con lo stesso dispositivo che permette di praticare la circolazione artificiale in organi staccati immettendovi liquidi varii separatamente tenuti, ma alla stessa pressione, velocità di deflusso e temperatura, si praticò nell'apparecchio di Langendorff, modificato da G. Bufalini la circolazione artificiale alternativa con liquido di Ringer-Loock e sangue e con lo stesso più estratto di ghiandola carotidea al 5-6 %, attraverso cuore di coniglio appena staccato dall'animale e tenuto in camera umida e costantemente calda (38° c.). Il cuore, mediante apposito dispositivo di uncino conficcato alla punta e di leve, era connesso con una penna scrivente sì da potere registrare le contrazioni cardiache del cuore staccato e sottoposto a circolazioni artificiali diverse.

I risultati di un primo esperimento sono in parte riprodotti nel tratto di gra-

fica qui rappresentato e che, come gli altri, si legge dalla destra di chi legge verso sinistra.

Nel primo tratto vedesi la regolarità delle pulsazioni per altezza e per tempo e ciò durava da oltre 30". Nel punto segnato dalla crocetta si fa circolare attraverso il cuore il liquido di Ringer con estratto ghiandolare e si vede (come appare chiaramente nella grafica) dopo una prima rarefazione, rinforzo e acceleramento dei



battiti sì che le curve presentano un uncino all'acme e passano da un'altezza di 17 mm. a 23 mm.

Dunque l'azione ipotensiva dell'estratto, determinata nell'animale vivente non può dipendere da un'azione cardiaca.

Risultati analoghi avemmo anche in altre ricerche, dovendo avvertirsi però che le modificazioni nel senso detto si mostrarono in genere solo al primo o al secondo mutamento di qualità di corrente, dopo di che il cuore più non mostrava di subirne particolare influenza: come sempre del resto in tali ricerche, tanto lontane da le condizioni fisiologiche, i risultati attendibili sono i primi soltanto. Tali risultati così in accordo con quanto ci dà l'animale vivente che iniettato nelle vene mostra polso più ampio e più raro, ci fanno ritenere di esser nel vero attribuendo agli estratti di ghiandola carotidea, oltre che proprietà ipotensive in via angiodilatatoria indotte, anche un'azione direttamente esercitata sul cuore, atta a renderne più valide le contrazioni e in primo tempo più rare, nel qual senso del resto anche sembrerebbero deporre alcuni risultati da noi avuti con iniezioni di estratto direttamente praticate nelle cavità cardiache dell'animale vivente e le quali ebbero a provocare quanto mai spiccate l'amplificazione e rarefazione del polso, là dove tale effetto non veniva raggiunto da iniezioni, del pari intracardiache, di soluzione fisiologica, ricerche queste però che solo incidentalmente vogliamo ricordare non ritenendole ancora in numero sufficiente a deduzioni conclusive.

Tutto ciò stabilito e riconosciute all'estratto di ghiandola carotidea proprietà tossiche generali e speciali circolatorie, era legittimo il desiderio di ricercare se iniezioni endovenose di estratto in dosi ben tollerate dall'animale e ripetute per lungo lasso di tempo avessero o no potere di indurre nel sistema circolatorio degli animali iniettati — e nell'aorta in particolar modo — alterazioni corrispondenti o analoghe a quelle che ben sappiamo esservi indotte con tanta frequenza e da tante sostanze (ad es. adrenalina, tabacco, piombo). Scelti così otto grossi conigli (di kgr. 2 ed oltre, essendo ben risaputa l'importanza del peso dell'animale in queste

esperienze), a sei iniettammo ogni 1, 2, 3 giorni, e per via endovenosa, quantità di estratto varie e progressivamente crescenti da 1, 2, 3, 3 $\frac{1}{2}$ cmc. e gli altri due sottoponemmo allo stesso trattamento, ma aggiungendo iniezioni separate e a giorni alterni di adrenalina.

È bene tosto avvertire però quanto sia difficile proseguire a lungo in dette esperienze con estratto di ghiandola carotidea e ciò per il precoce trombizzarsi delle vene auricolari onde anche tutto Porecchio si rende con facilità tumido, infiltrato, estremamente dolente. Con molta pazienza però riuscii a prolungare le ricerche per periodi intermedi fra 12 e 39 giorni con una quantità complessiva di estratto per ogni coniglio da 18 a 47 cmc.

Orbene: nelle autopsie accuratamente eseguite, nelle sezioni istologiche del pari allestite non ci fu dato di riscontrare speciali alterazioni a carico dei grossi né dei piccoli vasi, sì da poter affermare che iniezioni endovenose ripetute e protratte di estratto di ghiandola carotidea (almeno entro i limiti di dose e di tempo fra i quali ci si dovè contenere) non provocano speciali alterazioni istopatologiche a carico del sistema vasale, così come in niun modo si mostrarono influenzate le alterazioni da adrenalina, in quanto che i due conigli trattati ad un tempo con questa e con estratto di ghiandola carotidea mostrano classiche le abituali lesioni da adrenalina.

E può qui aggiungersi ancora a complemento, che ripetutamente analizzate le urine dei conigli sottoposti alle protratte iniezioni di estratto, mai ebbe a riscontrarsi né glucosio, né albume, né speciali modificazioni che meritino menzione.

Volle infine ed ancora ricercarsi il modo di comportarsi dell'estratto di ghiandola carotica di fronte all'adrenalina. Sono noti infatti come non rari antagonismi diversi fra i vari prodotti di secrezione interna e i vari estratti organici, onde sarebbe opera superflua il rammentare qui quanto è ben risaputo e ben noto ormai in argomento, solo limitandomi per ciò che mi riguarda a ricordare come or sono vari anni io portassi appunto un contributo di fatti sperimentali a dimostrazione di un certo antagonismo biologico (non entrai nel campo chimico) fra estratto e succo pancreatico da un lato e adrenalina dall'altro (1) (2). Anche Livierato per altro (l. c.) trovò opportuno saggiare il potere ipotensivo dell'estratto splenico di fronte all'adrenalina riconoscendo che questa neutralizza e vince l'azione di quello; e interessanti sono i reperti di Cesa-Bianchi (l. c.) il quale, avendo riconosciuto che mediante trattamento preventivo a dosi subentranti con estratto di capsule surrenali o di ipofisi in particolar modo, ma anche di polmoni o di ghiandole linfatiche, è entro certi limiti possibile di aumentare la resistenza degli animali stessi di fronte a tutti gli estratti testè nominati, spiega tale reciproca azione protettiva ammettendo che nel loro meccanismo di azione esista oltre che un fattore individuale per ogni organo e che varia quindi fra le varie specie di estratto (e al quale attribuire i fenomeni lontani e specifici), anche un fattore comune a tutti gli organi ed estratti da lui sperimentati (al quale invece attribuire i fenomeni immediati e la rapidissima azione tossica).

Come già si apprende dai protocolli riportati delle esperienze XV, IX, XX e dalla grafica riprodotta nel testo ho saggiato l'effetto delle iniezioni endovenose di

(1) C. FRUGONI. *Adrenalin-Glycosurie und ihre beeinflussung durch das Extrakt und den Saft des Pankreas*, Berliner Klin. Woch. 1908, n. 35 (e note minori sulle Archives Ital. de Biol., tom. I, fasc. II, 1908; e sulla Gazz. Med. Ital., 1908, n. 38).

(2) C. FRUGONI. *Dei rapporti funzionali tra capsule surrenali e pancreas*, Riv. Crit. Clin. Med., 1908, anno IX, n. 39.

adrenalina dopo somministrazione di dosi varie, e in genere cospicue, di estratto, sempre osservando in nulla modificati i classici effetti dell'adrenalina, come se venisse iniettata ad animali nuovi. Provai altresì reciprocamente ad iniettare estratto di ghiandola carotidea in animali iniettati come i precedenti (e cioè prima con molto estratto e poi con adrenalina) e in altri che avevano ricevuto soltanto adrenalina, praticando sempre l'iniezione in piena efficienza di fase ipertensiva. E dirò subito, omettendo per brevità di riportare i relativi protocolli, che l'estratto i dimostrò, è vero, capace di produrre talora fenomeni lievi di ipotensione, ma allora solo con dosi cospicue e quali sono abitualmente mortali per l'animale nuovo e quando quindi dovea tenersi il massimo conto delle condizioni generali dell'animale, al qual proposito è bene di qui rilevare che l'associazione di adrenalina e di estratto di ghiandola carotica, ebbe quasi costantemente a provocare violenti fenomeni convulsivi.

Tenendo invece per un certo tempo a reciproco contatto in vitro (per es. per 45') estratto di ghiandola carotidea e adrenalina e iniettando la miscela proporzionata in guisa da introdurre 1 milligr. di adrenalina e 4 cmc. di estratto si nota sempre, è vero, manifesta l'azione della prima ma estrinsecantesi non nel modo rapidissimo e pronto che le è abituale, ma un po' più lento e graduale. Così ad es. in un'esperienza eseguita il 21 gennaio 1912 la pressione passò, è vero, dai 122-176 millimetri, ma con linea ascendente della durata di 23'' e l'animale nello spazio di 4 minuti primi venne a morte attraverso a ripetuti fenomeni convulsivi.

D'altra parte ho poco sopra dettagliatamente esposto che animali sistematicamente e a lungo trattati per via endovenosa oltre che con adrenalina con estratto di ghiandola carotidea, offrono classiche le alterazioni vasali da adrenalina, senza che l'estratto palesi (almeno nei limiti di spazio e di tempo da me sperimentati) influenza di sorta.

Dai nostri reperti può indursene quindi che fra estratto di ghiandola carotidea e adrenalina non esiste antagonismo tossico e che come azione circolatoria l'adrenalina è di gran lunga preponderante sì che le sue proprietà ipertensive predominano e si sovrappongono alle ipotensive dell'estratto, solo potendo risultare leggerissimamente affievolite da un prolungato reciproco contatto in vitro: in una parola, fra estratto di ghiandola carotidea e adrenalina non esiste alcun spiccato antagonismo biologico.

*
* *

Tali, rapidamente esposti, i risultati delle ricerche intraprese nel commento dei quali, alieni da facili ipotesi, saremo brevissimi, attenendoci strettamente ai fatti concreti e stabiliti nell'intento di obbiettivamente raccogliere i dati di fatto analitici che servano poi — quando più completi e concordi — ad eventuali concezioni di carattere più generale.

Un problema pertanto va posto: il fatto di aver riconosciuto agli estratti di ghiandola carotidea accanto a proprietà tossiche, proprietà in senso lato circolatorie (diminuzione della tensione arteriosa, rarefazione e amplificazione del polso, azione angiodilatatoria), basta perchè possa dichiararsi funzionalmente comprovato che detta ghiandola carotidea è ghiandola a secrezione interna e per supporre ed ammettere che tale secrezione partecipi più o meno attivamente alla regolazione pressoria e rappresenti uno dei fattori funzionali volta a volta di equilibrio o di pertur-

bamento della pressione arteriosa? Noi crediamo si debba essere in simili questioni sempre molto prudenti e giudicare con estremo riserbo.

Per altro già abbiamo precedentemente esposte le considerazioni (vedi) che non ci fanno subordinare direttamente o esclusivamente l'azione ipotensiva alla tossica e perchè l'ipotensione non è senz'altro corollario di tossicità (adrenalina informi) e perchè anche nelle nostre esperienze i due termini non sono in loro manifestazioni esattamente paralleli, nè necessariamente legati, potendosi avere effetti pressori per piccole dosi indifferentemente sopportate, ecc.

Ma come le proprietà tossiche da noi all'estratto di ghiandola carotidea riconosciute, nel modo di comportarsi e di agire, nel quadro anatomo-patologico, nella leucopenia e incoagulabilità del sangue provocate, nonchè nell'adattamento con dosi subentranti ecc. hanno la massima rassomiglianza con quanto osservasi per estratti di altri organi (di polmone e di linfoglandule ad es.), così anche non va trascurato che pure ad estratti di altri organi (1) furono riconosciute proprietà ipotensive, il che sembra ammonire che non basta il riconoscere ad un estratto organico introdotto per via endovenosa proprietà modificatrici in eccesso o in difetto della pressione arteriosa per ritenere senz'altro e per ciò solo provato che tale azione debba anche *in vivo* estrinsecarsi ad opera di una corrispondente secrezione interna dell'organo stesso. Questo pertanto certamente verificasi per le ghiandole endocrine: onde se è vero che quando un organo (capsule surrenali ad es.) possiede una secrezione interna ad azioni circolatorie, queste sono bene evidenti e riconoscibili nei suoi estratti, non è esatta l'apparente reciproca e cioè che ogni volta che un estratto organico estrinseca azioni circolatorie debba inferirsene per ciò solo una secrezione interna e debbasi senz'altro ritenere come provato che *in vivo* essa debba o possa intervenire nel complesso meccanismo regolatore della pressione.

Nel caso speciale della ghiandola carotidea però taluni argomenti e considerazioni vi sono per cui debba ritenersi almeno *legittimo il dubbio* che possa anche esser questione di secrezione interna. Tale il fatto che alla distruzione di esse ghiandole segue immediatamente una discreta glicosuria della durata di qualche giorno e che un osservatore della valentia e prudenza del prof. Vassale dichiara, in base a ricerche collaterali, di « non credere che la glicosuria sia da ascriversi alla piccola scottatura o a lesione dei nervi di cui è ricca la ghiandola »; tale il grado cospicuo, la presenza costante e l'armonica coordinazione dei fatti circolatori indotti e cioè l'ipotensione in raccordo con l'azione vasodilatatoria e l'aumento di ampiezza in raccordo con la rarefazione del polso e la riconosciuta azione diretta sul cuore; tale la struttura morfologica dell'organo stesso, che già del resto sempre l'avea fatto classare e ritenere per ghiandola a secrezione interna per quanto giudicata rudimentale e ad incompleto sviluppo; tale ancora il criterio embriologico poichè i lavori di Kohn hanno ben dimostrato che le cellule caratteristiche della ghiandola carotidea sono cellule del *tessuto* cromaffine e cioè appartenente ad un sistema ad azioni in senso lato circolatorie. Al qual proposito senza voler naturalmente entrare nella *verata questio* a lungo dibattuta se taluni elementi della ghiandola carotica diano o non diano la reazione cromaffine, problema che del resto sembra risoluto in senso decisamente negativo da Pende e Vassale (cosicchè

(1) Fu riconosciuta azione ipotensiva agli estratti di polmone (Roger), di pancreas (Farini-Concato), milza (Liviorato), linfoglandule (Cesa Bianchi), paratiroidi, ovaie (Patta) ecc.

Pende, il quale giustamente considera le diverse varietà di cellule, da quelle con intensa reazione a quelle con protoplasma non cromoaifine, come differenti stati ontogenetici di uno stesso elemento cellulare, pur convenendo col Kohn che le cellule proprie appartengono al *tessuto* cromoaifine, afferma che non sono — nella massima parte almeno — cellule con *proprietà* cromoaifine, ma si avvicinano molto più agli elementi di un ganglio simpatico), senza entrare, ripeto, in tale dibattito, non può tuttavia tacersi il significato che in argomento portano i nostri reperti. Giacchè essendo ben nota l'azione ipertensiva specifica del tessuto a reazione cromoaifine, dei paragangli secernenti paraganglina, ed essendo qui all'opposto evidenti proprietà ipotensive, ne discende che le nostre indagini costituiscono un dato di fatto di indole fisiologica che viene in appoggio e a conforto di quelle ricerche di natura istochimica che negano alla ghiandola carotica la reazione specifica cromoaifine e quindi i requisiti istochimici per ascriverla ai paragangli. Ciò del resto viene in appoggio diretto all'opinione di Kohn e di Pende per cui ai vari gruppi di cellule cromoaifini esistenti nell'organismo spetta probabilmente una certa individualità fisiologica, individualità sopra tutto subordinata agli speciali rapporti ontogenetici e topografici che ciascun gruppo contrae col territorio simpatico di cui può considerarsi una dipendenza, onde non può ammettersi che la funzione delle cellule cromoaifini sia costantemente ed esclusivamente quella di elaborare e riversare in circolo l'adrenalina.

Comunque, è ben risultato dalle esposte ricerche che sotto le ceneri di un organo come la gh. carotidea ritenuto rudimentale esiste, fino ad ora insospettato, del fuoco: che questo poi sia proprio il fuoco sacro d'una vera secrezione endocrina è possibile, forse probabile, ma non per ancor rigorosamente dimostrato.

Ma se, ripetiamo, per le argomentazioni dette può ritenersi legittimo il dubbio che anche la ghiandola carotica possieda una sua propria secrezione interna ad azioni circolatorie ma senza alcun rapporto con la funzione adrenalinigena, non possono certo per ora avanzarsi supposizioni di sorta sulla sua portata o eventuale valore sia in campo fisiologico che in terreno morboso, a meno di non volerci avventurare in pericolose ipotesi contrarie alla natura di questo nostro contributo di indole strettamente sperimentale e alla linea di condotta impostaci, e cioè di attenerci obbiettivamente ai fatti. Possiamo quindi enunciare le seguenti

CONCLUSIONI.

L'estratto di ghiandola carotica di giovani vitelli preparato secondo le norme dettate e introdotto per via endovenosa in conigli esercita spiccate e costanti azioni generali e circolatorie.

La dose minima costantemente mortale per conigli di 1,52 kg. iniettati per le vene è di circa 4-5-6 cmc. di un estratto proporzionato in guisa che 4 cmc. equivalgano ad una ghiandola di vitellino di latte: la morte sopravviene allora in uno o pochi minuti primi. Possono riassumersene gli effetti in non costanti fenomeni convulsivi, in paralisi respiratoria, collasso circolatorio, spiccata leucopenia, e le conseguenze in iperemia degli organi cavitari, relativamente lunga sopravvivenza del cuore, spiccata e protratta (anche oltre le 24 ore) incoagulabilità del sangue, fenomeni tutti che uniti alla possibilità di conferire all'animale una assai maggior resistenza e tollerabilità col praticargli iniezioni successive e vicine di dosi suben-

tranti, richiama direttamente quanto anche per altri estratti organici sappiamo avverarsi.

L'iniezione endovenosa di dosi submortalì, e sufficientemente piccole per essere dall'animale ben tollerate, determina particolari azioni circolatorie e più precisamente (subito dopo un iniziale e modestissimo elevarsi della tensione vasale), una *cospicua ipotensione* con differenze dalla quota media iniziale di 20-30-40 e più mm. di Hg., generalmente interrotta da una modesta ripresa verificantesi tosto dopo il maximum della caduta pressoria e non raggiungente in genere i valori iniziali; cospicua e discontinua fase ipotensiva quindi dopo della quale la pressione tende a lentamente ristabilirsi: tali manifestazioni pressorie sono in genere accompagnate da iniziale e notevole impiccolimento del respiro e da palese rarefazione e amplificazione del polso.

Tutti i detti fenomeni verificansi anche a nervi depressori tagliati: e la stimolazione dei monconi centrali del vago e dello sciatico opportunamente preparati e praticata poco dopo l'iniezione endovenosa di estratto e cioè in piena efficienza di fase ipotensiva, dà per l'un caso e per l'altro gli abituali, classici effetti pressori a testimonianza della nessuna azione diretta dell'estratto sul centro vasomotore bulbare e quindi che la ipotensione indotta non è da attribuirsi a variazioni della tonicità di esso centro.

Idonee ricerche di circolazione artificiale in organi isolati dimostrano che l'estratto di ghiandola carotica possiede ed estrinseca proprietà vasodilatatrici, alle quali è quindi lecito subordinare, se non esclusivamente, almeno in gran parte, l'ipotensione vasale da estratto.

Le modificazioni sfigniche di animali iniettati per le vene (e direttamente nelle cavità cardiache), nonché i reperti da registrazione delle contrazioni di cuore staccato e sottoposto a circolazione artificiale fanno riconoscere all'estratto di ghiandola carotidea anche un'azione direttamente esercitata sul cuore atta a renderne più rare e più valide le contrazioni.

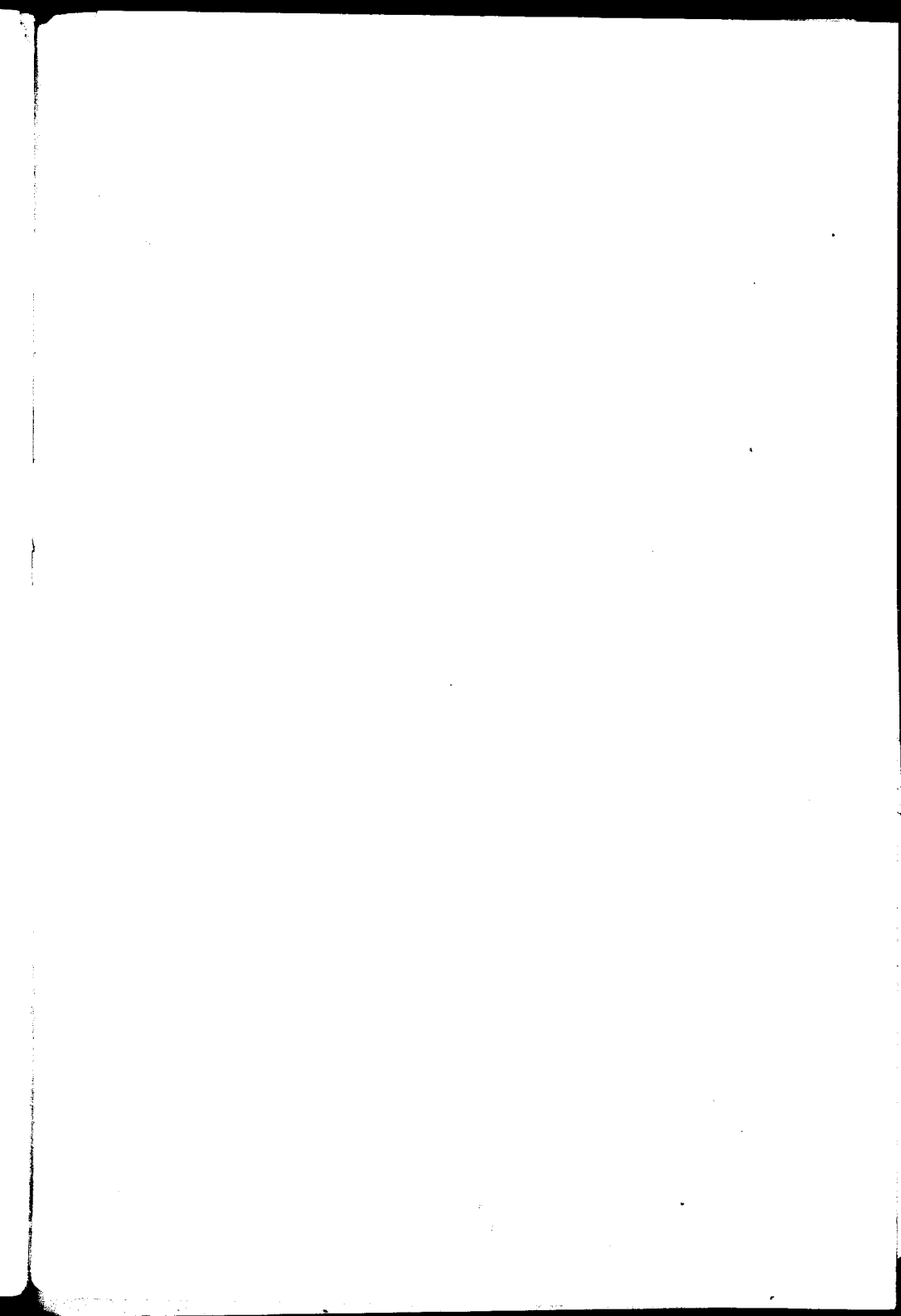
Ripetute e protratte iniezioni endovenose di estratto, almeno entro i limiti di tempo e di dose fra i quali ci si dovè contenere (e cioè dosi da 18-47 cmc. in un periodo dai 12-39 giorni) non provocarono speciali modificazioni istopatologiche a carico del sistema vasale, così come non furono osservate negli animali iniettati modificazioni della composizione delle crine.

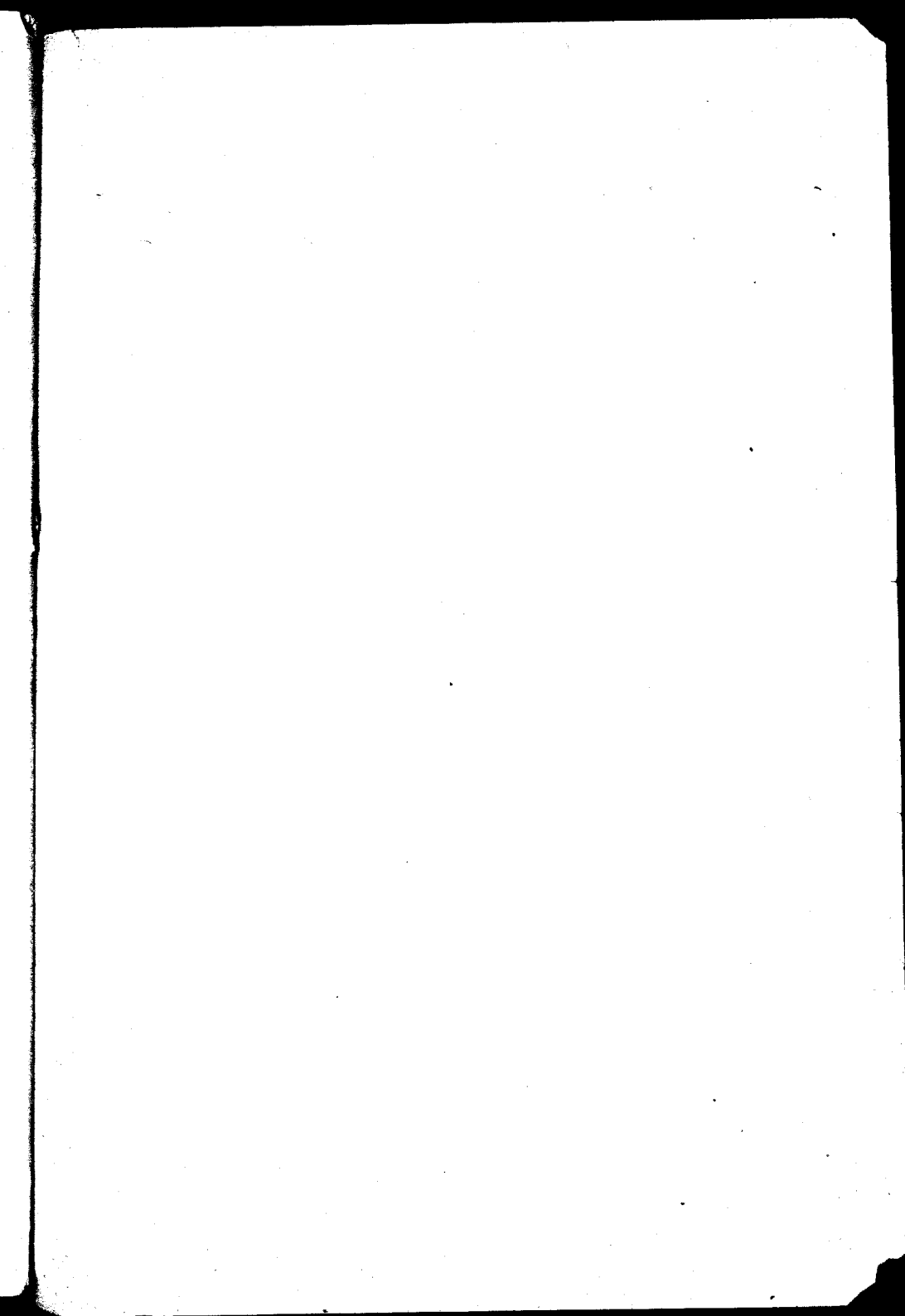
Fra estratto di ghiandola carotidea e adrenalina non esiste antagonismo tossico: l'azione circolatoria dell'adrenalina è di gran lunga preponderante e le sue proprietà ipertensive predominano sulle ipotensive dell'estratto, solo potendo risultare leggermente affievolite da un prolungato reciproco contatto *in vitro*.

In base ai risultati ottenuti ed alle considerazioni esposte è lecito il dubbio che la ghiandola carotidea del Luschka possieda una sua propria secrezione interna.

Firenze, giugno 1912.

Al chiarissimo prof. Bufalini che, oltre ad accogliermi nell'Istituto da Lui diretto mettendomi a completa disposizione tutto il ricco materiale strumentale, volle benevolmente interessarsi ed autorevolmente ed efficacemente dirigere queste ricerche, e all'aiuto dell'Istituto prof. Filippi, che mi fu quanto più era possibile largo di prezioso aiuto e di continua collaborazione, mi sia permesso esprimere i più vivi devoti ringraziamenti.





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

chirurgia e dell'igiene.

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicché i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della

LA SEZIONE PRATICA

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note prelevate e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, specie corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, di rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche il ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento di principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esser informato immediatamente e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'ese- cizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* p questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei *Rivellini* delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO adunque, per gli importanti lavori originali per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi possibili e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . .	17	25
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica . . .	17	25
3. Alle tre sezioni insieme	22	32
4. Alla sola sezione pratica (settimanale)	12	17

Unum. separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 60.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi, con copertina di 16 pagine.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 36 e di 48 pagine con copertina di 20-28 pagine.

❧ Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.

ROMA

Autto Istituto Anatomia Patologica

Prof. Nazari

