

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCVIII.

1901

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME X.

1° SEMESTRE.



ROMA

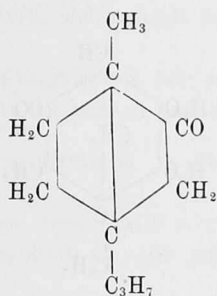
TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

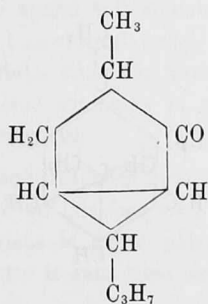
1901

Chimica fisiologica. — *Sull'azione fisiologica del carone* ⁽¹⁾.
 Nota del dott. ENRICO RIMINI, presentata dal Socio PATERNÒ.

Alcuni anni or sono A. von Baeyer per azione dell'acido bromidrico sul diidrocarone e successivamente della potassa alcoolica sul prodotto bromurato, pervenne ad una sostanza ch'egli denominò *carone*, isomera della canfora, di natura chetonica, stabile a freddo al permanganato, che rappresentò collo schema:



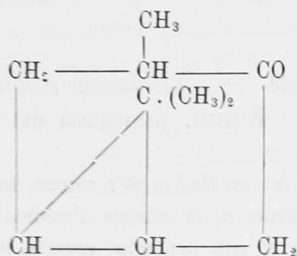
In appresso peraltro il Baeyer stesso avendo riscontrato che il carone, per azione del cloruro di nitrosile, dà analogamente al mentone, un composto nitroso terziario, fu indotto ad escludere l'esistenza di un legame *para* e ad ammettere invece quella di un *nucleo trimetilenico*, ed in conseguenza la costituzione:



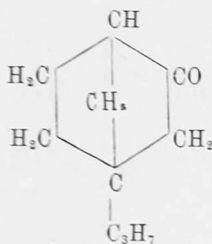
La possibilità di un legame in posizione *para* fu altresì esclusa dal Wagner, il quale propose pel carone la formula:

⁽¹⁾ Lavoro eseguito nei Laboratori della Sanità Pubblica, di Roma.

come la più probabile.

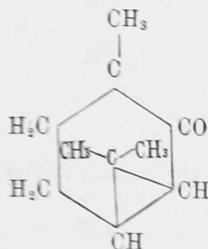


In seguito ad ulteriori ricerche il Baeyer diede per il composto in parola la formula di struttura:



come quella che meglio si prestava a spiegare il comportamento coll'acido cloridrico, tanto del bisnitroso-carone quanto del carone stesso.

Ma neppure questa è da ritenersi definitiva, poichè il Baeyer in base ai prodotti di ossidazione ed alla sintesi dell'acido caronico ammise di nuovo nella struttura del carone un anello trimetilenico e lo rappresentò collo schema:



Il carone, come ce lo descrive il Baeyer, è un liquido oleoso, incolore di odore gradito di canfora e menta piperita, che bolle, con decomposizione, a pressione ordinaria verso 210°. Il carone che ha servito per le esperienze descritte in appresso, lo preparai io stesso partendo da diidrocarvone purissimo della casa Heine e C.

Azione generale sulle rane. — Sono state fatte iniezioni nei sacchi linfatici dorsali e nel peritoneo: le dosi hanno oscillato da $\frac{1}{100}$ ad $\frac{1}{10}$ di c.c. del prodotto.

Le rane iniettate con $\frac{1}{100}$ di c.c. presentano un leggiero grado di torpore che va aumentando nel primo giorno, rilasciatezza di tutti i muscoli, reazione peraltro viva agli stimoli elettrici anche i più deboli, sia che la corrente venga applicata sul muscolo, sul nervo o sul midollo spinale. In seguito le rane così trattate vanno rimettendosi ed al quarto giorno ritornano normali. Ad alcune cui è stato messo allo scoperto il cuore, si è visto pulsare con frequenza ed intensità poco differenti dal normale.

Una iniezione di $\frac{1}{30}$ di c.c. determina gli stessi fenomeni, ma più intensi, e produce anche la morte dell'animale per quanto in un periodo di tempo abbastanza lungo.

Fra le varie esperienze eseguite con tale dose, riporto la seguente:

Rana esculenta femmina del peso di grammi 42.

Ore 3. — Iniezione nel sacco dorsale di $\frac{1}{30}$ di c.c. di carone in soluzione oleosa.

- 3,6'. — La rana è meno vivace, salta meno vivamente; ma risponde a tutti gli stimoli applicati sia nelle parti più sensibili quanto nelle meno sensibili.
- 3,12'. — Si accentuano la insensibilità e la paralisi.
- 3,20'. — Stimolata salta con difficoltà: sono bene conservati i movimenti ioidei.
- 3,25'. — Messa sul dorso si rovescia con difficoltà.
- 3,30'. — Messa sul dorso più non si rovescia, la gamba distesa non è più retratta; esistono i movimenti respiratori.
- 4. — La rana reagisce ancora agli stimoli tattili e dolorifici.
- 4,20'. — Sono cessati i movimenti ioidei.
- 6. — La rana è immobile, stimolata fortemente reagisce con qualche movimento. Il giorno successivo la rana è ancor viva: la morte si verifica al terzo giorno.

Con $\frac{1}{20}$ di c.c. di carone i fenomeni sono molto più evidenti, la morte avviene nel giorno successivo all'iniezione ed il cuore si arresta in semidiastole. Con $\frac{1}{10}$ di c.c. si ottiene la morte abbastanza rapidamente; infatti dopo 5 ore dall'iniezione tutte le rane sono morte, alcune di esse entro un minimum di tre ore.

Azione generale sui mammiferi. — Le vie di somministrazione sono state la peritoneale e la sottocutanea: animali d'esperienza cavie e topi. Il comparire dei fenomeni naturalmente ritarda più o meno a seconda del modo di somministrazione. Per via sottocutanea occorre una dose tripla o quadrupla perchè si ottengano gli stessi effetti che per via peritoneale. Due

decimi di c.c. di carone, dose mortale per topi del peso di circa 200 grammi, iniettati sottocute cagionano appena un poco di malessere consistente in torpore e sonnolenza da cui ben presto gli animali si vanno rimettendo, tanto che dopo due ore da che furono iniettati, sono completamente ristabiliti. Le iniezioni di $\frac{4}{10}$ di c.c. in topi da 200 grammi producono pressochè gli stessi fenomeni, iniezioni di $\frac{6}{10}$ per alcuni topi sono spesso letali, mentre per altri (sempre del peso di 200 grammi) talvolta occorrono $\frac{8}{10}$ di c.c.

Si notano due periodi; un primo periodo subito dopo l'iniezione in cui si ha abbattimento dell'animale, abbattimento dal quale sembra che l'animale si ristabilisca completamente; infatti dopo due ore reagisce agli stimoli, mangia, ecc., ed un secondo periodo in cui l'animale ricade, e il deperimento va man mano aumentando in modo, che già entro le 24 ore dall'iniezione si ha la morte.

Le respirazioni si fanno sempre più superficiali, poi avviene la paralisi in semidiastole dei ventricoli, mentre le orecchiette continuano a contrarsi, ed in fine queste pure si paralizzano.

Le iniezioni peritoneali di $\frac{1}{10}$ di c.c. di carone nei topi, del peso di circa 200 grammi, corrispondono pei loro fenomeni alle iniezioni sottocutanee di $\frac{2}{10}$ di c.c.; ma dopo tre ore dall'iniezione si inizia il miglioramento che va sempre più aumentando sino alla guarigione dell'animale.

Ciò che costantemente si osserva, comunque il carone venga somministrato, è la mancanza di orientazione dell'animale che cammina barcollante come se fosse ubbriaco.

Dosi di $\frac{2}{10}$ di c.c. riescono sempre letali, sopravvenendo la morte nel periodo di tre ore, in mezz'ora invece con $\frac{4}{10}$ di c.c.

La paralisi si inizia dal treno posteriore, poi si estende all'anteriore; mai si verificano fenomeni convulsivi; la respirazione si va facendo sempre più superficiale sino al suo arresto mentre il cuore continua a pulsare; ma poi anch'esso si arresta in semidiastole, perchè le ultime contrazioni ravvicinate non riescono a cacciare il sangue dai ventricoli.

Le cavie si sono mostrate più resistenti dei topi; l'iniezione peritoneale di $\frac{1}{10}$ di c.c. è tollerata senza alcuna difficoltà, e solo $\frac{2}{10}$ danno fenomeni di barcollamento e di lentezza nel rispondere agli stimoli; fenomeni dai quali peraltro ben presto si ristabiliscono.

In una cavia di 185 grammi $\frac{4}{10}$ di c.c. hanno invece prodotto la morte in 4 ore coi fenomeni già osservati nei topi.

Una dose di $\frac{6}{10}$ di c.c. in una cavia di circa 200 grammi ha determinato la morte in poco più di mezz'ora. Alla necropsopia si sono riscontrati i medesimi fatti che nei topi, cioè semidiastole con evidente ripienezza di tutti i vasi venosi toracici.

Si vede dunque che il carone agisce principalmente sul sistema nervoso, ed a dosi letali l'arresto del respiro precede quello del cuore.

Azione sul sangue e sul cuore. — Se in una soluzione di sangue animale si fa cadere una goccia di carone, si osserva allo spettroscopio che le strie dell'ossiemoglobina vanno gradatamente perdendo di intensità sino a scomparire in capo ad un quarto d'ora, nè vengono sostituite da altre bande di assorbimento. Tutto lo spettro si è fatto leggermente più scuro ed al fondo della provetta si trova un precipitato dovuto al proteide alterato.

L'azione sul cuore per iniezione nelle sierose non è molto sollecita, specialmente a piccole dosi.

Anche in questo caso si osserva la diminuzione progressiva del numero delle pulsazioni, dovuta principalmente alla prolungata pausa e diastole.

Nella seguente tavola sono riassunte le osservazioni in proposito:

Rane del peso di grammi 37.

Tempo	Numero delle pulsazioni in un minuto			Osservazioni
	Rana A	Rana B	Rana C	
Ore 10	57	54	50	Cuore allo scoperto da 1/4 d'ora senza aver mostrato mai variazioni nel polso.
" 10,15	Iniezione di 1/50 di c.c. di carone nella rana A.
" 10,17	60	52	48	Iniezione di 1/20 di c.c. nella rana B.
" 10,20	57	49	45	Iniezione di 1/10 di c.c. nella rana C.
" 10,40	55	48	40	
" 11	53	44	39	
" 11,40	53	39	38	
" 12	53	38	38	
" 12,15	53	39	38	
" 12,30	53	39	37	
" 1	52	39	35	Nella rana C esistono ancora le pulsazioni; ma sono superficiali e non si ha lo svuotamento completo.
" 2	52	38	36	
" 3	54	36	—	
" 4	53	—	—	
" 5	—	—	—	Nella rana A il giorno successivo il cuore pulsava ancora.

Il contatto diretto della sostanza sul miocardio produce invece una variazione fortissima sul numero delle pulsazioni. Queste, come si può rilevare dalla sottoposta tabella, si fanno rare e la diastole è così prolungata che si ha un soverchio riempimento del cuore.

Il colore del cuore è cianotico in modo evidentissimo.

Rane esculente del peso di grammi 42.

Tempo	Numero delle pulsazioni in un minuto		Osservazioni
	Rana A	Rana B	
Ore 9,17	58	54	
" 9,18	Instillazione di 2 gocce di una soluzione oleosa di carone al 10 0/0.
" 9,19	36	21	
" 9,20	32	18	
" 9,24	24	16	
" 9,30	22	14	
" 9,35	23	12	
" 9,40	20	10	
" 9,45	16	—	
" 9,50	14	—	
" 10,00	11	—	
" 10,20	11	—	
" 11,10	13	—	

Azione sul sistema nervoso. — I fenomeni descritti trattando dell'azione generale, dimostrano che il carone agisce principalmente come agente paralizzante, mai come convulsivante.

Il modo di svilupparsi della paralisi già faceva comprendere, specie nei mammiferi, che i primi ad essere lesi sono i centri cerebrali coordinatori, poi i centri bulbari. Ad ogni modo per meglio dilucidare i fatti si sono fatte delle esperienze. Si sono adoperate rane alle quali 24 ore prima dell'esperienza si era sezionato il midollo allungato e distrutto l'encefalo, lasciando intatto il midollo spinale. In questo modo venivano eliminati i movimenti volontari e rimanevano solo gli effetti dell'attività riflessa del midollo spinale. La paralisi avveniva; ma con un ritardo di tempo ed anche in questi casi non si è mai osservata rigidità della rana, quindi non eccitazione dei centri spinali; inoltre la conduzione laterale del midollo era ben conservata per un certo tempo. Nelle preparazioni alla Bernard non si sono mai riscontrate differenze notevoli fra le parti avvelenate e quelle non soggette all'avvelenamento, come pure l'eccitazione portata sul muscolo si mostrava sempre efficace.

La paralisi quindi si deve ad azione prevalente sui centri motori e coordinatori come già è stato detto.

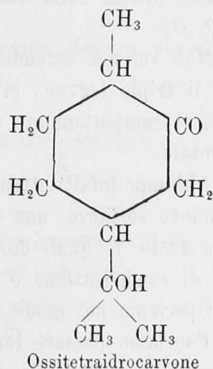
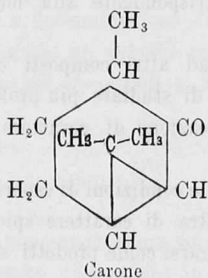
Concludendo: Il carone è un prodotto non molto attivo, la sua azione si esplica principalmente con fenomeni paralitici, prima dei movimenti muscolari volontari e poi della respirazione: il cuore resiste all'azione della sostanza

quando gli pervenga per mezzo della circolazione; ma se la sostanza è messa ad immediato contatto del muscolo cardiaco, si ha una notevole diminuzione nel numero delle contrazioni sino all'arresto del cuore, arresto che si verifica in breve tempo. L'arresto cardiaco è sempre in uno stato di semidiastole.

Secondo l'ipotesi da me esposta in un precedente lavoro (1) e di recente accettata anche da Lazzaro e Pitini (2), che cioè fra i chetoni isomeri della canfora soltanto quelli saturi e dicitrici avrebbero la proprietà di determinare nei mammiferi convulsioni epilettiformi, si sarebbe dovuto attendere che anche il carone fosse convulsivante.

Il diverso modo di agire del carone riesce, a parer mio, spiegabile qualora si consideri che il carone nel suo comportamento chimico differisce in alcune reazioni in modo notevole dagli altri chetoni terpenici, dicitrici, isomeri quali ad es. la canfora ed il fencone.

La canfora ed il fencone, infatti, presentano una resistenza straordinaria anche rispetto ai reattivi i più energici; nel carone invece uno degli anelli si apre con grande facilità: basta infatti agitare il prodotto con acido solforico diluito perchè subisca una « idrolisi » con formazione di *ossitetraidrocarvone*:



Questo fatto rende molto probabile che anche nell'organismo, in una prima fase, si compia un processo analogo, talchè l'azione del carone in ultima analisi si ridurrebbe a quella di un *chetone monociclico* affine al *carvone*.

(1) Enrico Rimini, *Ricerche fisiologiche sugli isomeri della canfora ecc...* Boll. Reale Acc. Medica di Roma, anno XXV, I, fasc. 7.

(2) Lazzaro e Pitini, *Sull'azione dell'isocanfora e dei suoi derivati*. Archivio di farmacologia e terapeutica, vol. IX, fasc. 2° e 3°.