ATTI

DELLA

REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCXII.

1915

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXIV.

2° SEMESTRE.

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1915

Fisiologia. — *Su di alcuni mezzi chimici di difesa contro il freddo* [1]. Nota preventiva di A. MONTUORI e R. POLLITZER, presentata dal Socio L. LUCIANI.

Il meccanismo con cui gli animali omotermi riescono a conservare pressochè immutata la temperatura del loro corpo in ambienti freddi, già noto nelle sue linee generali, è stato meglio chiarito da una serie di nostre ricerche che ci hanno ora condotto ad escogitare dei mezzi farmacologici con cui si può riuscire a rendere più resistenti gli animali nella lotta contro le basse temperature. L'esposizione sommaria dei risultati ottenuti con questi mezzi forma l'oggetto della presente Nota preventiva.

Era noto, da parecchio tempo, che, quando gli omotermi si trovano esposti a temperature abbastanza più basse di quella del loro corpo, compensano in parte l'aumentata perdita di calore producendone una maggiore quantità: questa maggiore produzione è dovuta, per la massima parte, alla esagerazione del tono generale dei muscoli determinata da un riflesso termico.

Circa dieci anni fa Montuori [2] precisò il meccanismo di questa termogenesi compensativa, dimostrando che nel sangue di un animale raffreddato artificialmente si trovano sostanze che, iniettate in un altro normale, esagerano in quest'ultimo la produzione di calore. Tali sostanze si formano nei muscoli in contrazione: sicchè l'aumento della termogenesi, determinato dal freddo, dipende non tanto dalle più energiche contrazioni muscolari che questo direttamente provoca, quanto soprattutto da sostanze ipertermizzanti che produce il muscolo contratto e che eccitano la termogenesi in tutto l'organismo.

La integrità dei rapporti tra muscoli e sistema nervoso rappresenta una condizione essenziale per la produzione di questi corpi ipertermizzanti, poichè gli animali in cui viene distrutto o cocainizzato il midollo spinale, oppure vengono paralizzate col curaro le giunture neuro-muscolari, anche quando vengono raffreddati forniscono un sangue che, iniettato in altri animali, abbassa la termogenesi anzichè esagerarla.

Anche i così detti centri termici, scoperti da Aronshor e Sachs, agiscono con un meccanismo analogo, poichè il sangue di conigli, resi ipertermici con

[1] Lavoro eseguito nell'Istituto fisiologico della R. Università di Roma, diretto dal prof. L. Luciani.

[2] A. Montuori, *Ricerche biotermiche*, pag. 30 (1904).

la puntura del corpo striato, esagera la termogenesi come dimostrò Montuori [1] e come confermarono poi le osservazioni di Mansfeld [2].

Da queste ricerche potè dunque concludersi che *uno dei più potenti mezzi di regolazione termica in ambiente freddo è la formazione di corpi esageranti la produzione di calore e che si formano nei muscoli per l'intermezzo del sistema nervoso.*

Recentissime ricerche eseguite da noi due, ora in corso di pubblicazione [3], hanno confermato la esattezza di questo concetto e ci hanno di più rivelata un'azione negativa che il sistema nervoso può alle volte spiegare nelle forme esagerate di raffreddamento.

In perfetto accordo colle precedenti vedute, noi constatammo che la iniezione venosa o peritoneale di sangue di cavie, modicamente e lentamente raffreddate, è capace di preservare dalla ipotermia altre cavie tenute egualmente in un ambiente freddo. Se però le cavie che fornirono il sangue erano sottoposte ad un raffreddamento eccessivo (per es., fino alla scomparsa del riflesso oculo-palpebrale), si aveva un effetto opposto; la iniezione cioè del loro sangue in altre cavie rendeva queste meno resistenti al raffreddamento. Quest'ultimo fatto, debitamente vagliato, è di una importanza considerevole inquantochè ci presenta da un nuovo punto di vista la influenza del sistema nervoso nella lotta degli omotermi contro le basse temperature.

Fino a che il raffreddamento non raggiunge il punto di deprimere o sospendere la funzione del sistema nervoso centrale, questo interviene attivamente ed eccita i muscoli alla produzione di sostanze ipertermizzanti, mantenendo alla sua norma il livello termico. Ma quando la sottrazione di calore operata dall'ambiente è tale da rendere insufficiente la iperproduzione, allora il sistema nervoso, primo a risentirsi della ipotermia, più non è capace di intervenire, e l'animale si trova nelle stesse condizioni di quelli che siano privi dei normali rapporti tra muscoli e sistema nervoso; si formano cioè sostanze che deprimono i processi di termogenesi ed aggravano il raffreddamento.

Da quanto si è esposto si deduce adunque che il raffreddamento degli omotermi e la morte per freddo non dipendono solo dalla insufficienza della termogenesi compensativa e dei meccanismi protettori contro la dispersione di calore. Vi è un altro fattore, molto importante, che le citate nostre ricerche hanno messo in evidenza: ed è la insufficienza funzionale del sistema nervoso, per cui si formano nell'organismo sostanze che, invece di esagerare la termogenesi, la riducono considerevolmente.

(1) A. Montuori, *Il sistema nervoso e la termogenesi.* Gazz. internaz. di medicina (1905).

(2) Zentralbl. f. Phys., Bd. XXVII (1913).

(3) A. Montuori e R. Pollitzer, *Sull'adattamento alle basse temperature e sulla morte per raffreddamento.* Archivio di farmacologia e scienze affini, anno XX (1915).

Data questa nuova condizione del modo con cui si determina la incapacità dell'organismo a lottare contro le basse temperature, ne viene di conseguenza che, oltre i movimenti volontarî che direttamente o indirettamente esagerano la produzione di calore, noi possiamo provvedere ad una difesa immediata dal freddo esagerando con opportuni mezzi farmacologici la funzionalità del sistema nervoso, in modo da impedirne l'esaurimento. Potrà essere questo un espediente che, accompagnato ad una dieta opportuna, diventa un mezzo complementare di protezione per l'uomo costretto a vivere nei climi freddi.

I risultati delle nostre ricerche — che esponiamo qui in modo sommario, rimettendoci, per i dettagli, alla pubblicazione definitiva — ci hanno dimostrato la possibilità di applicare alla pratica i criterî provenienti dalle ricerche teoriche. Scopo principale delle nostre indagini sperimentali è stato quello di trovare delle sostanze atte ad eccitare il sistema nervoso centrale, in modo da esagerare la formazione dei corpi ipertermizzanti ed impedire secondariamente la produzione di quelli ipotermizzanti che determinano, come si è detto, lo squilibrio termico e l'abbassamento della temperatura.

Con questo modo di procedere noi non abbiamo indagato (come si è fatto già da molti) la influenza di determinate sostanze sulla termogenesi normale; ma, in base alle nostre precedenti ricerche, abbiamo cercato di vedere se esistano degli eccitanti del sistema nervoso i quali in dosi moderate sieno capaci di esagerarne la funzione termo-regolatrice contro il freddo, e soprattutto di impedirne quella depressione che come, abbiamo esposto, è la più grave causa della ipotermia premortale. Possono infatti trovarsi degli eccitanti che, mentre non sono capaci di elevare la temperatura del corpo in ambienti temperati, riescono invece ad impedire l'ipotermia negli ambienti freddi In modo analogo, benchè diametralmente opposto, gli antipiretici, mentre non sono in grado di agire sulla normale temperatura, esercitano un effetto ipotermizzante quando questa è abnormemente elevata.

La semplicissima tecnica veniva indicata dallo scopo stesso delle nostre indagini. Si trattava di collocare in un ambiente freddo (ghiacciaia) alcuni animali, somministrare loro determinate sostanze ed osservare il decorso delle variazioni della loro temperatura in confronto di altri animali testimoni, tenuti nello stesso ambiente, della stessa specie e grandezza ed egualmente alimentati. Come animali di esperimento scegliemmo le cavie ed i cani. Le cavie, perchè, essendo esse, come è noto, provviste di mezzi regolatori contro il freddo alquanto limitati, si prestavano meglio ad esagerare le condizioni sperimentali del raffreddamento; i cani, perchè, regolando essi, all'opposto, abbastanza bene la loro temperatura, potevano dimostrare con maggiore evidenza la eventuale azione protettiva delle sostanze che si sperimentavano.

Il numero di tali sostanze sarà certamente esteso da ulteriori ricerche; ci siamo per ora limitati allo studio degli eccitanti generali di uso più

comune (come l'alcool, il caffè, il the), e ciò principalmente per non uscire dal campo delle possibili applicazioni all'uomo.

Tralasciando di riferire sui tentativi diretti a determinare le dosi minime efficaci e quelle massime dannose, nonchè altri dettagli di tecnica, esporremo in modo riassuntivo i più importanti risultati delle nostre osservazioni. Tali osservazioni, per le cavie, furono eseguite mettendole in una ghiacciaia a temperatura oscillante fra 5° e 8° C. Per i cani si ricorse invece alla immersione totale in un bagno di acqua corrente a 5°-10° C.

1. *Alcool.* — Nelle cavie le iniezioni sottocutanee di piccole dosi (1 cc. di alcool anidro per kgr., debitamente diluito) impediscono momentaneamente l'abbassamento della temperatura che si verifica nelle altre testimoni. In secondo tempo però la ipotermia diventa più accentuata in confronto delle cavie normali.

Dosi più forti (5-10 ccm. per kgr.) determinano sin dall'inizio una accentuata ipotermia. Nei cani non siamo riusciti a trovare una dose minima che preservi anche temporaneamente dalla ipotermia.

2. *Caffeina e caffè.* — Nelle cavie e nei cani la iniezione di piccole dosi di caffeina (mmgr. 5 a 10 per kgr.) rende gli animali abbastanza più resistenti al raffreddamento. A differenza dell'alcool, la cui azione transitoriamente favorevole si determina subito dopo l'iniezione, la caffeina comincia ad esplicare gli effetti circa 20 minuti dopo; ma questi sono duraturi e non vengono seguìti da una fase negativa.

L'azione del caffè, dato per bocca o ipodermicamente, è risultata sostanzialmente identica. Non è stato possibile di precisarne la posologia; solo diremo che abbiamo adoperato degli infusi a caldo di buon caffè torrefatto, e ne abbiamo somministrato tanto quanto approssimativamente poteva corrispondere alla quantità di caffeina verificata attiva. Una osservazione interessantissima per la pratica è stata quella che nei casi in cui, invece dell'infuso a caldo, abbiamo adoperato una decozione di caffè, facendola bollire per un certo tempo, e specialmente quando aggiungevamo per una seconda decozione nuovo caffè a quello già bollito, abbiamo avuto sempre effetti del tutto opposti; gli animali si raffreddavano più intensamente di quelli testimoni. Questa osservazione può spiegarsi con la ipotesi che molti corpi ad azione ipotermizzante (piridina, idrochinone etc.) che si producono nella torrefazione, passino a preferenza nel decotto, anzi che nella infusa di caffè.

3. *Caffeina (o caffè) ed alcool.* — L'idea di somministrare simultaneamente queste due sostanze, per studiarne l'azione sui poteri termo-regolatori, ci venne suggerita da alcune antiche ricerche di Lewis [1] il quale notò che, mentre la caffeina o l'alcool separatamente non producono notevole esagera-

[1] Lewis, *Caffeine in its relashionship to animal heat and as contrasted with alcohol.* Journ. of mental science, 1882, pag. 167.

zione della termogenesi, prese insieme nelle stesse dosi provocano un aumento della produzione di calore. Noi pensammo che se questo miscuglio era capace di agire sulla termogenesi normale, durante cioè la fase di perfetto equilibrio con l'ambiente, avrebbe potuto con maggiore efficacia, somministrata in dosi anche minori, sostenere le funzioni del sistema nervoso durante il raffreddamento e mantenerne il potere termoregolatore.

I risultati furono dei più incoraggianti, sia con l'alcool e caffeina, sia con l'alcool e caffè, ed egualmente spiccati nelle cavie e nei cani. Tra le constatazioni fatte in proposito, crediamo più importante di riferire che:

a) L'alcool a piccole dosi, addizionato a caffè o a corrispondente quantità di caffeina, lungi dall'esercitare un'azione deprimente sulla temperatura degli animali in ambiente freddo, la esalta sempre: e non solo immediatamente dopo la somministrazione, per poi abbassarla, come avviene quando lo si propina da solo.

b) A preservare dal raffreddamento si richiedono dosi di caffè e di caffeina molto minori, quando sono associate a piccole dosi di alcool, rispetto a quelle che avrebbero un'azione molto debole quando fossero date senza aggiunta di alcool. Nelle cavie, per es., con una dose di mmgr. 4 di caffeina $+ {}^1/_2$ cc. di alcool per kgr., si ottengono effetti molto più notevoli che non con 15 mmgr. di sola caffeina. Nei cani producono gli stessi effetti dosi eguali di caffeina associate appena ad un quarto della quantità di alcool richiesta per le cavie.

c) L'azione protettiva del miscuglio alcool-caffeina perdura per parecchie ore; molto più efficace e duratura diventa quando il miscuglio si propina lentamente, o per iniezioni ipodermiche ripetute, o per ingestione orale, in modo che l'assorbimento diventi lento e continuo.

d) La quantità dell'alcool da associarsi alla caffeina deve essere molto limitata, e, in ogni modo, non deve sorpassare quella che da sola sarebbe capace di preservare l'animale, benchè temporaneamente, dall'ipotermia.

e) Nei limiti ristretti dei nostri esperimenti non abbiamo riscontrato assuefazione a questo trattamento misto di alcool-caffeina. Le cavie ed i cani cui abbiamo somministrato per parecchî giorni di seguito questo miscuglio, raffreddati sistematicamente, hanno sempre dimostrato una molto più energica resistenza al freddo rispetto agli animali testimonî.

f) La resistenza al freddo degli animali trattati con alcool e caffeina può essere misurata dal fatto che essi presentano una temperatura che può superare di circa 7° quella degli animali testimonî tenuti nello stesso ambiente freddo. Alle volte il raffreddamento uccide i testimonî, mentre quelli trattati con caffeina e alcool sopravvivono.

4. *The.* — Il grande uso di the tra gli abitanti dei climi freddi, ed il contenuto in caffeina di questa droga, avrebbero potuto far credere *a priori* ad una azione del the analoga a quella del caffè e della caffeina. I risultati

però dei nostri moltissimi esperimenti furono sempre opposti; la somministrazione di the abbassa la resistenza al raffreddamento anche quando al the si unisca l'alcool. Alle volte gli animali morivano per raffreddamento, mentre i testimonî restavano in vita. È difficile dare per ora una spiegazione di questo fatto che forse dipenderà dalla qualità e dal modo di preparazione delle foglie da noi adoperate.

Esperimenti analoghi sono in corso circa l'influenza di altre sostanze sulla regolazione contro il freddo e circa il loro meccanismo di azione. Nella speranza di poter presto procedere ad applicazioni dirette sull'uomo, abbiamo creduto opportuno, per ora, di render noti questi primi risultati, che

I) ci additano nel caffè (preparato per infuso a caldo, e non per decotto), addizionato a piccole dosi di alcool, un mezzo comodo e piacevole, capace di combattere con efficacia gli effetti perniciosi delle basse temperature;

II) dimostrano inutile, se non dannoso, l'uso del the;

III) confermano ancora una volta l'azione deleteria del solo alcool sui poteri regolatori della temperatura del corpo in ambienti freddi.

Chimica fisiologica. — *Ricerche sull'Arginasi.* IV. *Sulla presenza dell'Arginasi nel fegato dell'embrione umano.* Nota del dott. ANTONINO CLEMENTI, presentata dal Socio L. LUCIANI.

Chimica fisiologica. — *Ricerche sulla scissione enzimatica dei Polipeptidi per azione di estratti di tessuti e di organi animali.* I. *Azione del fegato di uccelli, di anfibî, di rettili, di pesci e di invertebrati sulla d-l-leucilglicina.* Nota del dott. ANTONINO CLEMENTI, presentata dal Socio L. LUCIANI.

Queste Note saranno pubblicate in uno dei prossimi fascicoli.

PRESENTAZIONE DI LIBRI

Il Segretario MILLOSEVICH presenta le pubblicazioni giunte in dono, segnalando quelle inviate dai Soci stranieri DARBOUX, GREENHILL e PICKERING. Fa inoltre particolare menzione del vol. XII, ser. 2ª, degli *Atti dell'Istituto Botanico dell'Università di Pavia*, offerto in dono dal Socio BRIOSI; di una *Commemorazione* del Socio LORENZONI, detta dal profes-