

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI
ANNO CCCXVII.

1920

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXIX.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI
PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1920

piego di alcuna delle altre sostanze sperimentate; e ciò, non ostante il contrario parere di Vogel e Zeller⁽¹⁾.

CONCLUSIONE. — Le condizioni ottime, nelle quali il metodo delle soluzioni possa impiegarsi nella determinazione del potere ammonizzante del terreno agrario, risultano le seguenti:

« Cm.c. 10 di soluzione di peptone all'1,5 % si versano in provette ag-
« giungendovi cm.c. 5 dello stemperamento di gr. 50 di terreno da esami-
« narsi in 500 di acqua di fonte. Si coltiva in termostato a 20-25° C. ed
« al termine del quarto giorno si determina l'ammoniaca prodotta, distillando
« il contenuto della provetta su ossido di magnesio. Per ciascun esame si
« calcola la media di quattro determinazioni ».

Patologia. — *Saggi farmacodinamici sottoepidermici. III: La reazione edematogena.* Nota dei professori MAURIZIO ASCOLI ed ANT. FAGIUOLI, presentata dal Socio B. GRASSI.

Una serie ulteriore di saggi farmacodinamici sottoepidermici (s. e.) riguarda alcuni alcaloidi: atropina, pilocarpina, muscarina, fisostigmina, morfina, eserina, nicotina, cocaina, scopolamina. Queste varie sostanze offrono tutte una reazione cutanea dello stesso tipo e precisamente *edematogena*. Diamo come paradigma quella dell'atropina.

L'iniezione s. e. di 0,05 c.c. di una soluzione al millesimo di solfato di atropina determina in primo tempo un quadro identico a quello da noi indicato per l'acqua. Dopo alcuni minuti invece, il ponfo va acquistando maggiore ampiezza fino a raggiungere un diametro circa tre volte maggiore, mentre il suo colorito roseo spesso si accentua e diventa rosso scarlatta. La reazione si mantiene per circa un'ora, dopodichè regredisce, con maggiore lentezza di quella dell'adrenalina. Adoperando soluzioni più concentrate, l'ingrandimento del ponfo raggiunge proporzioni sempre più considerevoli e l'alone rosso intorno alla zona rilevata si distingue per una maggiore ampiezza ed intensità di colorito; con soluzioni più diluite (1/10,000), la reazione non differisce da quella di controllo con l'acqua.

Quanto alla pilocarpina, è da notare che spesso la reazione si manifesta, oltrechè con la reazione edematogena descritta, anche con secrezione sudorale, sia in corrispondenza della zona edematosa, sia in corrispondenza dell'alone periferico; la sudorazione è così abbondante da apprezzarsi non solo al tatto, ma da rendersi visibile con l'apparizione di minute goccioline.

(1) Vogel u. Zeller, *Beiträge zur Methodik der bakteriologischen Bodenuntersuchung*. Mitt. a. d. Kaiser-Wilhelms-Institut für Landw. in Bromberg, I (1908), pag. 167.

Se il tipo di reazione è identico per i singoli alcaloidi indicati, diverse sono invece le diluizioni atte a produrla, che sono, approssimativamente, le seguenti: pilocarpina, muscarina 1/50-1 %; fisostigmina 1/200, morfina 1/500, nicotina 1/50, eserina 1/200, cocaina 1/25-1/50, scopolamina 1/200.

Crediamo opportuno accennare ancora che le basi colina (1 %) ed imidazoliletilamina (cloridrato 1/50,000), del pari che i peptoni (Roche, Witte) e le albumose, offrono pure una reazione s. e. a tipo edematogeno del tutto analoga a quella ora descritta per gli alcaloidi.

Con l'atropina e la pilocarpina abbiamo istituito una serie di prove parallele di sensibilità s. e. e s. c. in condizioni normali ed in condizioni patologiche. In 10 soggetti, nei quali la iniezione s. e. di $\frac{1}{2}$ -1 mg. di atropina e di $\frac{1}{2}$ -1 cgr. di pilocarpina diede luogo a fenomeni reattivi generali nulli o scarsi, la prova s. e. alle due sostanze si mostrò oscillante entro i limiti normali. In un caso di sifilide polmonare (infiltrazione diffusa su quasi tutto l'ambito sinistro; fenomeni vasomotori spiccati; bassissima pressione arteriosa, 70 mm. Hg), nel quale le iniezioni s. c. all'atropina ed alla pilocarpina non furono seguite da speciali disturbi, si notò una spiccata reazione s. e. all'atropina in diluizione al diecimila e normoreazione alla pilocarpina. In altro soggetto affetto da asma bronchiale, alla spiccata reazione generale che seguì alla iniezione s. c. di 0,5 mmgr. di atropina (tachicardia, cefalea, secchezza alle fauci, vertigini, scomparsa del riflesso oculocardiaco e del polso irregolare respiratorio preesistenti), corrispose una esaltata reazione s. e., ben manifesta con soluzioni di atropina al diecimila.

* * *

Nel fascicolo 4-6, vol. VII, 1919 della "Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin", F. v. Groer ha pubblicato una Nota dal titolo *Un metodo semplice, applicabile anche all'uomo, di misurazione biologica di sostanze vasocostrittrici* (in particolare dell'adrenalina).

Partendo da intendimenti del tutto diversi da quelli da noi esposti nella Nota I, il v. Groer ha intrapreso delle ricerche sugli animali, le quali mirano prevalentemente a stabilire la utilizzabilità delle iniezioni intradermiche per la titolazione dell'adrenalina (utilizzabilità da noi pure enunciata). Egli ha poi eseguito alcune esperienze anche in bambini, trovando reazione più debole in un ragazzino di tre anni cachettico, affetto da meningite tuberculare; e, del pari, in altro bambino, reazione affievolita nelle zone di cute pigmentate per irradiazione solare, in confronto di quelle non pigmentate.

Il v. Groer descrive la reazione quale "un impallidimento livido, abbastanza ben limitato, nel distretto di cute iniettato, che dura un certo tempo ed eventualmente cede il posto a manifestazioni infiammatorie; la zona d'impallidimento si circonda di un alone iperemico reattivo che probabilmente sta a dimostrare una reazione infiammatoria". La differenza princi-

pale del quadro da lui e da noi tracciato dipende dalla circostanza che egli ha impiegato soltanto diluizioni di adrenalina dal 50,000 in su; non ha quindi avuto occasione di vedere la reazione tipica che si ottiene con la soluzione al millesimo e si compone dei tre elementi: macchia bleu centrale, alone bianco, alone rosso.

Con punto di partenza e di vista differenti (vedi Note precedenti), noi ci siamo preoccupati in prima linea di affrontare e risolvere il problema dall'aspetto clinico, analizzando le differenze del fenomeno in condizioni normali e patologiche. Abbiamo così trovato, nei casi studiati, corrispondenza fra gli effetti delle iniezioni sottocutanee e sottoepidermiche, dall'altra variazioni di sensibilità in stati morbosi: aumento in alcuni casi di disturbi della menopausa, di ipertensione, di morbo di *Flajani-Basedow*, come pure in qualche gravida; diminuzione in altri di morbo di *Addison*, di iposurrenalismo cronico, nei neonati in genere; anergia negli stati di anemia profonda.

Estendendo le nostre indagini all'estratto ipofisario (vedi Note II e III e (1)), abbiamo trovato che la pituitrina presenta un tipo di reazione identico a quello offerto dall'adrenalina al 200,000 circa. Anche per la pituitrina osservammo variazioni di sensibilità in condizioni patologiche. Degna di particolare rilievo la circostanza che le reazioni patologiche all'adrenalina ed alla pituitrina possono manifestarsi nettamente dissociate e persino opposte.

Mentre è soddisfacente il constatare che le due serie d'indagini, compiute da osservatori diversi ed eseguite indipendentemente, giunsero, in quanto toccano gli stessi punti, a risultati in complesso concordi, giova entrare in qualche dettaglio di tecnica nel quale le procedure lievemente si allontanano l'una dall'altra.

Il von Groer usa iniettare 1,0 cmc. di liquido e rileva che l'iniezione deve praticarsi « non troppo profondamente », cioè non quasi sottocutanea, « nè troppo superficialmente ». Noi invece iniettiamo soltanto 0,05 cmc. di liquido ed abbiamo insistito perchè l'iniezione avvenga quanto più possibile superficialmente. La ragione della differenza risiede probabilmente in ciò: che il von Groer ha sperimentato prevalentemente sugli animali, noi invece sull'uomo, nel quale, data la dolorabilità dell'iniezione, è da preferire l'impiego di un volume di liquido ridotto e, di conseguenza, la sua introduzione più superficiale per farne meglio spiccare l'azione particolare. Appunto perciò abbiamo designato siccome *sottoepidermici* questi saggi, ad indicare la necessità della introduzione sotto l'epidermide, piuttostochè intracutanea; anche in vista degli errori di valutazione — già da noi rilevati nella Nota II — possono venire dalla diversa profondità dell'iniezione e che van sempre tenuti presenti.

(1) Maurizio Ascoli ed A. Fagioli. *Pathologica*, 1919.

Un punto, nel quale le risultanze delle osservazioni non collimano, è quello dei limiti ordinari della sensibilità della cute umana alla introduzione di adrenalina; limiti che a noi risultarono compresi normalmente fra le diluizioni al 200,000 ed al milione, mentre il von Groer accenna come indebolita una reazione all' 1/5,000,000. È da vedere qual parte abbia in queste differenze la diversità dei preparati impiegati, quanta il diverso volume di liquido introdotto. Prove da noi istituite starebbero a dimostrare che la introduzione di quantità di liquido superiori a 0,05 cmc. aumenta sì l'intensità della reazione e la rende quindi apprezzabile in diluizioni più forti, ma che questo fattore da solo non basta a dare ragione dell'intero divario.

Lo scompiglio, portato dalla guerra nella letteratura medica, ha tolto a noi, ed al von Groer pure, la conoscenza di una osservazione del Goetsch ⁽¹⁾, il quale, proponendosi di ricercare la maggiore sensibilità dei vasi basedowiani all'adrenalina, è ricorso, con esito positivo, anche alle iniezioni intradermiche; questo autore si limitò alle iniezioni della soluzione al millesimo, e giudica i risultati dall'ampiezza e dalla durata dell'alone bianco intorno al ponfo. A questa valutazione ci sembra preferibile, perchè più esatto, il procedimento delle diluizioni.

(¹) E. Goetsch, *The adrenin test for thyroid disorders*, The Clifton med. Bulletin, sept. 1918 (riportata in *Endocrinology*, 1919, n. 4).

G. C.