

RE
A T T I
DELLA
REALE ACCADEMIA NAZIONALE
DEI LINCEI

ANNO CCCXVII.
1920

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXIX.

2° SEMESTRE.



ROMA

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

1920

ispezione delle figure del Palm corrispondenti esattamente agli stadi da me incontrati.

Ogni cellula di una diade rappresenta un sacco embrionale nello stadio binucleato, alla cui costituzione dunque concorrono, come nel tipo *Scilla*, due nuclei megasporiali. Di tutti questi sacchi, nello stato potenziale, alcuni vanno subito a male, mentre parecchi altri tendono ad accrescersi, gareggiando fra loro per lo spazio, finchè uno o pochi soltanto, prendendo il sopravvento, si sviluppano in direzione del micropilo e raggiungono lo stadio adulto. Gli altri persistono ancora per parecchio tempo nello stadio binucleato alla base dei primi e non è affatto improbabile che esercitino con la loro presenza un'azione sulla struttura della regione antipodale dei medesimi. Infatti i gametofiti femminei adulti talvolta hanno un aspetto normale, risultando di un apparecchio oosferico, di un nucleo secondario e di tre antipodi; altre volte invece, per mancata divisione o per divisione solo parziale del nucleo megasporiale inferiore, mancano delle antipodi che o non si formano o vengono subito schiacciate dai sacchi sottostanti.

In alcuni ovuli, mentre dei sacchi embrionali in accrescimento seguono la direzione normale di sviluppo verso il micropilo, altri, invertendo la polarità, si dirigono verso l'estremità opposta, raggiungendo lo strato epidermico della base dell'ovulo. Simili disposizioni ricordano quelle illustrate dal Lloyd in *Asperula montana* ⁽¹⁾.

Fisiologia. — *Sul modo di agire dell'adrenalina sul cuore* ⁽²⁾.

Nota del prof. LODOVICO BECCARI, presentata dal Socio PIETRO ALBERTONI ⁽³⁾.

Le ricerche, che formano oggetto della presente Nota, fanno parte di un piano di studi già da me iniziato ⁽⁴⁾, che riguarda la funzione dei centri intracardiaci e nel quale viene analizzata l'azione di diverse sostanze e di differenti stimoli sperimentali sui singoli segmenti del cuore (rana, rospo) resi l'uno dall'altro indipendenti mercè la legatura del solco seno-atriale (1^a legatura di Stannius). Rimando ai lavori citati per i particolari della

⁽¹⁾ Lloyd F. E., *The comparative embryology of the Rubiaceae*, Memoirs of the Torrey Bot. Club., vol. VIII, 1902, pag. 37.

⁽²⁾ Lavoro eseguito nell'Istituto di Fisiologia della R. Università di Bologna, diretto dal prof. sen. P. Albertoni.

⁽³⁾ Pervenuta all'Accademia il 7 agosto 1920.

⁽⁴⁾ Ved. *Azione del potassio e degli omologhi rubidio e cesio sul cuore* « Archivio di Scienze biologiche », vol. I, n. 1-2, pag. 22, 1919, e *Azione dei cardiocinetici sul centro atrio-ventricolare isolato* (« Memorie della R. Accad. delle scienze ». Bologna, serie 7^a, tom. 5^o, pag. 129, ann. 1919).

tecnica e per le diverse considerazioni generali concernenti la funzione dell'organo così preparato; soltanto devo qui rammentare, che il centro atrio-ventricolare, isolato dal seno mediante quella legatura, viene a trovarsi in una condizione d'indipendenza funzionale, per cui esso si presta in modo specialissimo a rivelare le influenze dirette, che su di esso possono agire, e permette così di risolvere spesso quesiti non altrimenti dilucidabili.

Studiando gli effetti dell'*adrenalina* ho potuto notare alcuni fatti, che servono a chiarire maggiormente il modo di agire di questa sostanza sul cuore, e per tale ragione meritano una descrizione a parte.

Già Oliver e Schäfer⁽¹⁾ osservarono che l'*adrenalina* è un caratteristico eccitante dell'attività cardiaca. Che tale azione dipenda da influenza diretta sul cuore stesso, venne per primo dimostrato da Gottlieb⁽²⁾ sul cuore isolato degli omotermi; si ha, in tal caso, un aumento della frequenza delle pulsazioni ed un notevole accrescimento dell'energia di queste; il che fece tosto concludere per una diretta stimolazione dei nervi eccitomotori del cuore stesso. Tale azione dell'*adrenalina* veniva a manifestarsi anche più vivamente quando il cuore era indebolito nella sua energia; così Gottlieb stesso (loc. cit.) poté verificare che deprimendo fortemente il cuore con veleni paralizzanti (sali di potassio, cloroformio, corallo) fino all'arresto dei battiti o a tal segno, che il manometro applicato alla carotide non segnasse che rare pulsazioni, l'iniezione di *adrenalina* ripristinava la circolazione col promuovere un aumento dell'energia e della frequenza dei battiti, permettendo così di salvare l'animale.

Questi risultati generali sono stati ripetutamente confermati tanto negli omotermi che negli eterotermi, anche sul cuore staccato ed irrigato con le comuni soluzioni di Locke e di Ringer.

J. A. Gunn⁽³⁾ nel cuore di coniglio e di gatto isolato ha confermato l'antagonismo di azione dell'*adrenalina* verso una serie di sostanze, che, come il cloralio e il cloroformio, deprimono l'attività e l'energia del cuore. Evans ed Ogawa⁽⁴⁾ hanno pure dimostrato sul cuore isolato di mammiferi, che l'*adrenalina* determina un notevole aumento dello scambio gassoso dell'organo funzionante. D'altra parte Krawkow⁽⁵⁾ ha fatto vedere che l'*adrenalina* aggiunta al liquido circolante nella proporzione di 1 per 1.000.000 accresce la rapidità di esaurimento del cuore di coniglio isolato.

(1) « Journ. of Physiol. », vol. 18, ann. 1895.

(2) « Arch. f. exper. Path. u. Pharm. », vol. 38, pag. 99, ann. 1897, e vol. 43, pag. 286, ann. 1899.

(3) « Quart. Journ. of Physiol. », vol. 7^o, pag. 75, ann. 1914. Più recentemente Gunn e Martin (« Journ. of Pharm. and exper. Ther. », vol. 7^o, pag. 37, ann. 1917), hanno potuto far cessare l'arresto del cuore di coniglio da cloroformio per mezzo dell'iniezione intrapericardica di *adrenalina* associata al massaggio del cuore.

(4) « Journ. of Physiol. », vol. 47, pag. 446, ann. 1914.

(5) « Pflüger's Arch. », vol. 157, pag. 501, ann. 1914.

L'azione stimolante dell'adrenalina è stata pure dimostrata direttamente sul preparato *cardio polmonare* isolato, in cui il cuore, sottratto alle influenze del sistema nervoso centrale, presenta aumento di frequenza e di energia delle contrazioni (Plant) (1).

Più di recente infine S. Loewe e F. Harries (2), facendo agire direttamente l'adrenalina su strisce di miocardio di omotermini immerse in soluzione di Locke a 39°, ha verificato un manifesto aumento della frequenza e dell'ampiezza delle contrazioni.

Le idee generali intorno all'azione dell'adrenalina sul sistema nervoso simpatico hanno condotto ad ammettere che simili effetti sul cuore sieno dovuti ad eccitazione delle terminazioni dei nervi acceleranti cardiaci. Su tale punto oggi esiste il più generale accordo. Quanto al sistema nervoso autonomo, rappresentato dal vago, devo ricordare che E. v. Cyon (3) aveva attribuito al principio attivo delle surrenali anche un'azione contraria, cioè paralizzante, sulle fibre inibitrici.

Su questo punto regna ancora incertezza. Mentre W. Burrige (4) sul cuore isolato della rana avrebbe trovato che l'adrenalina ha in principio un'azione inibitrice, e poi secondariamente un'azione eccitomotrice, più di recente Barbour e Kleiner (5) avrebbero constatato con lo stesso preparato fisiologico una diminuzione dell'eccitabilità del vago.

Mancano invece quasi totalmente ricerche dell'azione diretta dell'adrenalina sui gangli intrinseci del cuore stesso.

Le ricerche da me eseguite sul centro atrio-ventricolare isolato col metodo anzidetto mi hanno portato a risultati che credo interessanti. Ne do una succinta relazione.

In seguito alla legatura del seno nella rana, la regione atrio-ventricolare presenta un comportamento, che, pur variando lievemente da animale ad animale, è caratteristico ed assai costante nello stesso soggetto. Mentre il seno seguita a pulsare col ritmo primitivo, la regione *a-v* presenta lunghi periodi di arresto diastolico interrotti da una o più contrazioni atrio-ventricolari: la durata degli intervalli di arresto e il tipo e numero dei gruppi di contrazioni *a-v* sono assai uniformi e vengono a costituire un ritmo proprio della detta regione (automatismo secondario), che permette di svelare agevolmente le influenze eccitanti o deprimenti, che possono farsi sentire sul centro nervoso relativo. Tali manifestazioni possono utilmente essere fissate in tracciati ottenuti col metodo della sospensione.

(1) « Journ. of Pharm. und exper. Ther. », vol. 5°, pag. 603, ann. 1915.

(2) « Zeitsch. f. d. ges. exper. Med. », vol. 6°, pag. 289 e pag. 301, ann. 1919.

(3) Cfr. *Le ghiandole sanguigne*, trad. di P. Albertoni, Bologna, pag. 319 seg., 1913.

(4) « Journ. of Physiol. », vol. 43, pag. 39, dei « Proc. Physiol. Soc. », 1915.

(5) « Journ. of Pharm. und exper. Ther. », vol. 7°, pag. 541, ann. 1917.

Istillando su di un cuore così preparato una soluzione di pura adrenalina all'1 p. 1000 (¹), non si avvertono effetti immediati. Per 1 o 2 gocce di tale soluzione l'aspetto del tracciato non si modifica affatto. Nè meno le contrazioni del seno si modificano per numero e per ampiezza.

Per constatare qualche modificazione apprezzabile bisogna ricorrere a dosi più alte, cioè almeno 5 gocce, spesso 10 o 15 e talora 20 gocce, corrispondenti ad 1 mgr. di sostanza, che, per la potente azione di questa, rappresentano una dose elevatissima. Ma anche in tal caso l'effetto è spesso minimo, tardivo e fugace. Sovente ho potuto vedere, che nello stesso cuore l'effetto della sostanza non è costantemente lo stesso; per lo più sul preparato recente l'effetto è minore che sul cuore che ha seguitato a funzionare (in condizioni adatte di ambiente) per un notevole numero di ore (fino a 20 e più).

Nei casi favorevoli si può osservare, che dopo un certo tempo dall'istillazione dell'adrenalina sul cuore (corrispondente ad 1 o 2 periodi di arresto, cioè a 2-4 minuti primi), ogni gruppo di contrazioni atrio-ventricolari si fa progressivamente più numeroso fino a raggiungere in breve un massimo, dopo il quale ben presto ritorna alla norma; al contrario gli intervalli, costituiti dai periodi di arresto diastolico della regione atrio-ventricolare, si mantengono pressochè identici o di poco modificati; le contrazioni del seno, quando sono bene manifeste, non subiscono alterazione degna di nota.

Per dare un'idea del fenomeno riporto i dati numerici relativi ad una esperienza: rana di gr. 35, con midollo spinale distrutto; cuore sospeso; dopo un'ora dalla legatura del seno si osserva il ritmo atrio-ventricolare seguente: gruppi di 1-2 contrazioni *a-v* con intervalli della durata di 140"-170"; dopo istillazione di 5 gocce della soluzione di adrenalina si hanno ancora due periodi normali, indi un gruppo di 3 contrazioni *a-v*, intervallo di 170", un gruppo di 8 contrazioni *a-v*, indi gli intervalli si fanno un po' più brevi (120"), ma i gruppi divengono di una sola contrazione. Dopo 18 ore, sullo stesso preparato in ottime condizioni funzionali, si ripete la prova: i periodi normali sono costituiti da gruppi di 4-5 contrazioni *a-v* con intervalli di 140"-150"; si istillano sul cuore 10 gocce della soluzione di adrenalina; dopo un periodo tuttora normale si ha la seguente successione: 1° gruppo di 8 contrazioni, intervallo di 150"; 2° gruppo di 20 contrazioni, intervallo di 190"; 3° gruppo di 11 contrazioni, intervallo di 180"; 4° gruppo di 9 contrazioni, e successivamente di 5, 7, 6, 5, 4 contrazioni come nel periodo normale precedente.

* Giova pure notare, che ripetendo l'istillazione di adrenalina, o non si ha effetto, o questo è meno intenso e richiede sovente una dose maggiore della precedente.

Se adunque non manca un'azione diretta dell'adrenalina sulla regione

(¹) Ho adoperato soluzione di cloridrato di adrenalina della casa Clin.

atrio-ventricolare isolata, essa è ben lungi dal somigliare a quella di altre sostanze eccitomotrici del cuore.

Un'indagine più diligente di tale fenomeno mi ha permesso di riconoscere, che se contemporaneamente all'adrenalina si fa agire sul cuore un'altra sostanza ad azione sicuramente stimolatrice, anche in dose minima, allora si rivela spiccata e costante l'influenza dell'adrenalina stessa.

Ho già dimostrato in un mio precedente lavoro, che i cardiocinetici (sostanze digitaliche, canfora, caffeina) esercitano una manifesta azione stimolante sul centro atrio-ventricolare isolato, provocando un aumento sia della frequenza dei gruppi sia del numero delle contrazioni *a-v* dei singoli gruppi, fino a determinare un vero e proprio ritmo continuato di questa regione del cuore resa autonoma. Se si impiegano dosi molto piccole dei singoli cardiocinetici si possono ottenere effetti appena apprezzabili ed anche fugaci; in queste condizioni se si fa agire l'adrenalina sul cuore nelle stesse dosi sopra indicate si osserva un fatto molto caratteristico: l'azione eccitomotrice diviene allora molto più spiccata sia per intensità sia per durata; ed è facile convincersi, che il risultato ottenuto è di molto superiore a quello che sarebbe da aspettarsi dalla semplice e diretta addizione dei singoli effetti delle due sostanze applicate al cuore.

Tanto con piccole dosi di canfora quanto con minime quantità di cocaina o di digitalina ho ottenuto risultati costanti e molto dimostrativi. Così, ad esempio, per l'azione combinata della digitalina e dell'adrenalina si osserva quanto segue. Applicando 1-2 gocce di digitalina Merck al 0,5 p. 100 sul seno del cuore sospeso e preparato con la legatura anzidetta si ottiene dopo pochi minuti un discreto accrescimento del ritmo atrio-ventricolare, che rimane intermittente e dopo un certo tempo ritorna al tipo normale primitivo.

Se durante l'azione di detta sostanza cardiocinetica si istilla sul cuore una dose conveniente di soluzione di adrenalina, dopo pochi istanti l'attività cardiaca si esalta a segno di assumere un ritmo regolare e continuo, che dura più o meno a lungo.

Questi fatti mi sembrano molto interessanti per l'interpretazione del meccanismo di azione dell'adrenalina sul cuore. Essi richiamano tosto alla mente i fenomeni di *sinergismo* osservati primieramente da Fröhlich e Löwi⁽¹⁾, fra adrenalina e cocaina, per i quali gli effetti dell'adrenalina sui vasi sanguigni, sulla vescica, sulla pupilla ecc., vengono fortemente accresciuti dalla somministrazione concomitante di una piccolissima dose di cocaina per sé stessa inattiva; in questi casi non si ha una semplice addizione di effetti diretti nello stesso senso, ma si tratta di un'elevazione a potenza di essi. Così è che quantità di cocaina, le quali resterebbero senza effetto apprezza-

(1) « Arch. f. exper. Path. u. Pharm. », vol. 62, pag. 159, ann. 1910.

bile sull'iride, possono fare sì che l'istillazione successiva di adrenalina provochi una forte midriasi.

Fatti consimili di sinergismo adrenalिनico sono stati notati e descritti in seguito per l'estratto dell'ipofisi (v. Kepinow, 1912), per l'estratto della tiroide (Asher e v. Rodt, 1912), per la stessa digitale (Bürgi, 1914), per il siero di sangue (Mogg, 1915).

In base a queste analogie non mi sembra azzardato il pensare che l'adrenalina agisca sui gangli eccitomotori atrio-ventricolari non tanto come un stimolo diretto, a guisa dei medicamenti cardiocinetici, quanto piuttosto come un elemento capace di mantenere ed accrescere l'eccitabilità di detti centri verso gli stimoli sia fisiologici sia artificiali, che quivi portano la loro azione.

Tale proprietà si accorderebbe assai bene con la funzione ormonica dell'adrenalina.

Nè mancano i fatti in appoggio di questa idea. Infatti in esperienze analoghe alle precedenti io ho potuto osservare che l'adrenalina è capace di ripristinare l'eccitabilità del centro atrio-ventricolare verso un dato stimolo (canfora) quando essa venga abolita con dosi convenienti d'idrato di cloralio.

Fisiologia. — *Contributo alla conoscenza degli enzimi. IV: Emulsina, citasi, ereptasi ed ureasi nell'orzo germogliato* ⁽¹⁾.
Nota di DARIO MAESTRINI, presentata dal Corrisp. S. BAGLIONI ⁽²⁾.

L'*emulsina*, scoperta da Roliquet e Boutroux ⁽³⁾ nelle mandorle amare, e ricercata poi da numerosi osservatori sia in animali, sia in vegetali [Bourquelot ⁽⁴⁾, Lutz ⁽⁵⁾, Vintilescu ⁽⁶⁾, ecc.] non fu mai indagata nell'orzo germogliato.

Da ricerche da me fatte in proposito, è risultato che:

- 1) nell'estratto di orzo germogliato (30 %), fatto con acido acetico, al titolo di g. 0,3 %, è presente un *enzima*, che scinde l'*amigdalina*;
- 2) quest'enzima è solubile in acqua acidula, perchè è presente sia nella sospensione di farina di orzo, sia nell'estratto filtrato;
- 3) la temperatura ottima di azione oscilla tra 37° e 40° C.; quella di distruzione fra 50° e 53° C.;

⁽¹⁾ Ricerche eseguite nell'Istituto di Fisiologia della R. Università di Roma, diretto dal prof. S. Baglioni.

⁽²⁾ Pervenuta all'Accademia il 21 agosto 1920.

⁽³⁾ Roliquet et Boutroux, Ann. de chim. et de phys., 1830.

⁽⁴⁾ Bourquelot et Herissey, C. r. soc. biol., CXXI, pag. 693, 1895.

⁽⁵⁾ Lutz, Bull. soc. botan. d. France 44, 26, 263, 1897.

⁽⁶⁾ Vintilescu, J. Pharm. chim. (6), 25, 225, 1907.