

### 33. AZIONE DELLA CAFFEINA NELLA IPOTERMIA PASSIVA DA PERFRIGERAZIONE SPERIMENTALE.

Numerosi sono i fattori che influenzano i complessi fenomeni della termoregolazione di un organismo esposto a raffreddamento. Tra i fattori esogeni spetta una particolare importanza, anche dal punto di vista pratico, a quelle sostanze chimiche che, somministrate in dosi opportune, influenzano favorevolmente la resistenza all'assideramento.

Già Montuori in un lavoro « Il sistema nervoso e la termogenesi » <sup>(1)</sup> aveva notato che ogni volta che aumenta il tono dei muscoli e tanto più ogni volta che questi si contraggono, si formano in essi delle sostanze « termo-eccitatrici » le quali causano un aumento della produzione del calore; tale azione è diretta, indipendente dal sistema nervoso centrale.

In un altro lavoro lo stesso Montuori e Pollitzer <sup>(2)</sup> facevano notare, con uno studio molto accurato, che piccole dosi di alcool (cm<sup>3</sup> 0,5-1 pro kg. di cavia) iniettate ipodermicamente in una cavia esposta a raffreddamento, rendeva l'animale più resistente al freddo.

A tale azione, però poco duratura, seguiva un'azione contraria: l'animale iniettato resisteva allora al freddo meno dell'animale normale raffreddato per controllo.

L'aumento della resistenza al freddo che si ha nel primo tempo per la somministrazione di piccole dosi di alcool era dovuto, secondo questi AA., ad una aumentata eccitabilità del sistema nervoso centrale; mentre la diminuzione notevolissima della resistenza con le forti dosi di alcool, era spiegata con la paralisi vasomotoria e con l'azione depressiva dell'alcool su tutto il sistema nervoso centrale.

Inoltre Montuori e Pollitzer (l. c.) studiando l'azione della caffeina nelle ipotermie passive trovarono che l'iniezione ipodermica di caffeina sciolta in acqua riesce a rendere l'animale iniettato più resistente al freddo.

Notarono inoltre che tale azione subentra breve tempo dopo l'iniezione; si fa più intensa a mano a mano che il raffreddamento procede e perdura per molto tempo.

L'efficacia di azione è proporzionale entro certi limiti alla dose somministrata.

Oltre Montuori e Pollitzer, le cui osservazioni hanno un pregio dottrinale e pratico eminente, altri autori, specie della scuola di Di Macco, hanno indagato l'influenza che alcuni prodotti chimici e biologici svolgono nelle ipotermie passive.

Così è stata studiata da Di Macco <sup>(3)</sup> la controversa questione dell'azione dell'alcool etilico, da Caltabiano <sup>(4)</sup> l'azione del cloruro di calcio, da Di Macco e Sardo <sup>(5)</sup> l'azione del tartrato di ergotamina, da Lifavi <sup>(6)</sup> l'azione dell'ossalato di sodio, da Rossi <sup>(7)</sup> quella del magnesio.

Riguardo gli ormoni, è stata studiata da Di Macco e da Sanfilippo <sup>(8)</sup> l'azione dell'ormone paratiroideo; da Sanfilippo e Ricca <sup>(9)</sup> quella dell'ormone tiroideo, da Di Grazia ed altri autori quella dell'adrenalina <sup>(10)</sup>, da Sanfilippo <sup>(11)</sup> quella della tirossina.

In questo lavoro mi sono proposto, riprendendo le esperienze di Montuori e Pollitzer, di studiare con nuova tecnica l'azione che la caffeina svolge in condizioni di perfrigerazione sperimentale che più si avvicinano a quanto accade nella realtà.

A questo scopo due cavie maschi di peso approssimativamente uguale, di solito circa 500 gr., provenienti da uno stesso allevamento, e tenute allo stesso regime alimentare, venivano legate su due apposite tavolette da contenzione in maniera che i loro movimenti fossero impediti. La misurazione della temperatura veniva fatta a mezzo di due adatte coppie termoelettriche, collegate a mezzo di commutatore con un galvanometro a riflessione, la cui scala era stata precedentemente tarata con termometri di precisione.

Il dispositivo termostatico era costituito da un recipiente di vetro a doppia parete contenente ghiaccio fondente finemente tritato. Le due coppie termo-elettriche venivano immerse, sempre alla stessa profondità, nel retto delle cavie, ed erano fissate con adatto dispositivo alla tavoletta

di contenzione in maniera che i movimenti peristaltici non potessero modificarne la posizione per tutta la durata dell'esperienza.

La prima misurazione di temperatura veniva presa all'inizio di ogni trattamento. Subito dopo veniva eseguita ad una cavia l'inoculazione per via endomuscolare della caffeina, mentre l'altro animale rimaneva senza alcun trattamento; quindi le due cavie venivano adagiate nella camera di perfrigerazione, rimanendo però lontane dal contatto diretto del ghiaccio.

La camera di perfrigerazione consisteva in un'ampia cassa metallica piena di ghiaccio contenente due cassette pure metalliche in cui venivano messi legati gli animali da esperimento.

La cassa era ricoperta da una lastra di vetro su cui si gettava del ghiaccio tritato, lasciando però sopra dello spazio libero per poter osservare il comportamento degli animali. Per evitare la dispersione del calore la cassa metallica si sistemava in una cassa di legno più grande con le pareti imbottite di sostanze termocoibenti.

Quest'ultima cassa veniva infine ricoperta da un'altra lastra di vetro, da cui, da apposite fessure, uscivano i fili delle coppie termo-elettriche.

In questa camera di perfrigerazione la temperatura si manteneva costantemente a  $0^{\circ}\text{C}$ . per la durata dell'esperienza.

La temperatura era letta ogni 10 minuti; dopo 90 minuti di permanenza in ghiacciaia gli animali venivano tolti e esposti, sempre legati sulle tavolette da contenzione, alla temperatura di laboratorio che, nel periodo delle esperienze, oscillava tra i  $19-20^{\circ}\text{C}$ .

Dopo 40 minuti di permanenza a temperatura ambiente gli animali venivano liberati. Gli esperimenti sono stati eseguiti sempre alle stesse ore del mattino.

La grafica annessa riporta in forma semi-schematica i tracciati desunti dal comportamento termico presentato dagli animali-controllo e dagli animali-prova trattati con mg. 5 di caffeina pro kg.

Non si è ritenuto opportuno riportare il comportamento delle cavie trattate con dosi minori in quanto l'azione protettrice dal freddo era molto scarsa o dubbia.

Inoltre poichè ogni animale presentava un comportamento termico caratteristico, spesso assai diverso l'uno dall'altro, probabilmente legato a



diversi gruppi gli animali a comportamento omogeneo. Nella grafica infatti possiamo osservare che il comportamento termico degli animali-controllo segue quattro differenti modalità.

Nel gruppo A (3 animali) l'abbassamento termico è rapidissimo, raggiungendo nei primi 90 minuti valori molto bassi, che scendono ancora nonostante l'eliminazione della causa perfrigerante. Tutti questi animali muoiono nelle successive 12 ore.

Nel gruppo B (4 animali) la temperatura seguita a diminuire dopo 20 minuti dal termine della perfrigerazione, per risalire sia pure lentamente. Nel gruppo C (2 animali) la temperatura, che scende rapidamente nei primi 40 minuti di permanenza in ghiacciaia, tende a stabilirsi per risalire immediatamente non appena gli animali sono esposti alla temperatura ambiente.

Nel gruppo D infine (3 animali) l'abbassamento termico è lento ed abbastanza graduale, e cessa al termine della perfrigerazione; la temperatura tende rapidamente a ritornare ai valori di partenza.

Il comportamento termico invece delle cavie trattate è più uniforme per quanto anche per esso si notano tre differenti modalità.

Nel gruppo A (3 animali) l'abbassamento termico, rapidissimo nei primi 20 minuti, tende a stabilizzarsi; la temperatura risale abbastanza rapidamente verso i valori iniziali non appena cessa la causa perfrigerante. Nel gruppo B (4 animali) la temperatura scende rapidamente nei primi 10 minuti, molto più lentamente in seguito, ma per quanto la causa perfrigerante sia stata tolta, seguita a scendere ancora per 40 minuti per poi debolmente risalire.

Nel terzo gruppo invece (5 animali) l'abbassamento termico è regolarmente progressivo e molto lento; terminato il raffreddamento la temperatura tende a risalire con rapidità.

L'esame dei tracciati, che ne riassumono con evidenza i risultati, ci mostra in ultima analisi che la caffeina esplica alle dosi impiegate, una

notevole influenza sulla resistenza di un organismo esposto ad una causa perfrigerante.

Infatti si nota che dopo 90 minuti di permanenza in ghiacciaia tutti gli animali trattati presentano una temperatura rettale superiore a quella dei controlli, in alcuni casi di ben 7° C., e che la temperatura di questi animali trattati, cessata la causa perfrigerante, tende molto spesso a risalire più rapidamente dei controlli.

Inoltre l'abbassamento termico non è così accentuato come negli animali-controllo compendosi un po' più lentamente, per quanto la differenza non sia cospicua.

Nei primi momenti della perfrigerazione non si è osservato quell'aumento di temperatura, sia pure lieve, che suole verificarsi dopo dosi un po' forti di caffeina inoculate ad animali tenuti a temperatura ambiente. Ciò è con ogni verosimiglianza dipendente dall'aumentata dispersione di calore dovuta alla bassa temperatura della camera refrigerante e non significa che la caffeina non abbia migliorato le condizioni di resistenza degli animali poichè l'abbassamento termico è stato nella maggior parte dei casi più lento che nei controlli.

Per interpretare l'azione favorevole che la caffeina esplica sugli organismi esposti alla perfrigerazione sarebbe necessario conoscere quale influenza essa esplichì sui diversi fattori che hanno importanza nel mantenimento della temperatura nelle condizioni di esperimento a cui furono sottoposti (variazione della produzione del calore e della dispersione). Mancando in questa serie di esperienze i dati calorimetrici, l'azione della caffeina può essere interpretata tenendo conto della sua attività farmacologica a noi nota attraverso ricerche di altri autori.

È noto che la caffeina provoca dilatazione dei vasi cutanei, e sembra pertanto da escludere che la sua attività nel ridurre il ritmo del decremento termico degli animali possa ricondursi ad una ridotta dispersione di calore.

L'ipotesi invece che quanto avviene debba essere riportato ad una maggiore produzione di calore trova conforto nell'osservazione che la caffeina eccita l'attività dei centri nervosi (corteccia, bulbo, midollo spi-

nale) rendendoli più sensibili agli eccitamenti periferici, e nel contempo provoca vasodilatazione dei vasi muscolari, migliorando le condizioni di lavoro dei muscoli scheletrici.

#### RIASSUNTO

Riprendendo le ricerche di Montuori, e di Montuori e Pollitzer, si è voluto indagare a mezzo di adatte coppie termo-elettriche l'azione della caffeina nella ipotermia passiva da perfrigerazione sperimentale.

Si è trovato che dosi di 5 mg. di caffeina pro Kg. di cavia, somministrata per via endo-muscolare, rende più resistente l'animale alla perfrigerazione.

Viene discussa l'interpretazione di questo fenomeno.

#### SUMMARIUM

Resumptis indagationibus, quibus Montuori operam quondam dedisset, Auctor, idoneis ad hoc thermo-eletricis paribus adhibitus, inquirere voluit quid cafaeina posset in hypothermia passiva a perfrigeratione experimentalibus.

Illud repertum est: cafaeinae doses 5 mg. pro singulis caviarum Kg., per viam intra-muscularem iniectas, efficere ut animalia perfrigerationi validius resistant. Cuius facti interpretatio perpenditur.

Roma. — Istituto di Sanità Pubblica - Laboratorio di Biologia.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) MONTUORI A., Gazz. Intern. Med., 113 (1905).
- (2) MONTUORI A. e POLLITZER, Arch. Farm. Sper. e Sc. aff., 21, 225 (1916).
- (3) DI MACCO, Rass. di Tec. e Pat. Clin., 8, 454-462 (1932).
- (4) CALTABIANO, Folia Medica, 141-151 (1937).
- (5) DI MACCO e SARDO, Riv. Pat. Spec., 10, 37-51 (1933).
- (6) LIFAVI, Riv. San. Sic., 25, 249-254 (1937).

- (<sup>7</sup>) ROSSI, Riv. It. Pat. Sper., 185-200 (1938).
- (<sup>8</sup>) SANFILIPPO, Ras. Ter. Pat. Clin., 7, 465-473 (1935); DI MACCO, Bioch. e Ter. Sper., 133-141 (1936).
- (<sup>9</sup>) SANFILIPPO e RICCA, Riv. Pat. Spec., 15, 303-317 (1935).
- (<sup>10</sup>) DI GRAZIA, Ras. int. Clin. Ter., 14, 1035-1041 (1933); DI GRAZIA e SARDO, Rap. Ter. Pat. Clin., 5, 627-637 (1933); CASALE, Oper. Med., 15, 1-5 (1935).
- (<sup>11</sup>) SANFILIPPO, Riv. San. Sic., 23, 1372-1382 (1935).

