

15. AZIONE DELL'ACIDO ASCORBICO SULL'UTERO ISOLATO DI CAVIA E DI RATTO.

Da quando Szent-Györgyi riuscì ad estrarre l'acido ascorbico dalla corticale surrenale, dal succo di arancio e dalla paprica e a produrne in notevole quantità, Haworth e Collaboratori a riconoscere la natura chimica del medesimo, Reichstein a farne la sintesi, nuove possibilità di lavoro si sono offerte alla soluzione del problema fisiologico della vitamina C. Si riconobbe così ben presto che questo fattore alimentare era strettamente connesso con i fenomeni di ossidazione dell'organismo e gli si attribuì la funzione essenziale di regolare il potenziale di ossido-riduzione cellulare. In rapporto con questa capacità, nell'animale scorbutico si osservarono scambi gassosi più intensi, e, dopo la cura, rallentamento del metabolismo.

Il bisogno giornaliero di vitamina C dell'uomo ascenderebbe a U.I. 150, pari a mgr. 7,5 di acido ascorbico; questo fabbisogno è però molto al di sotto di quello reale per il bambino e per la donna gravida o nutrice; infatti da ricerche recenti risulta che la donna che allatta ha bisogno di 50 mgr. di vitamina C al giorno, perchè non diminuisca la riserva di vitamina dell'organismo e non se ne abbassi il contenuto nel latte al disotto di 4 mgr. per 100. Nel neonato da 2 a 9 giorni di vita il bisogno dell'acido ascorbico ascenderebbe a 6 mgr. per kg. e per giorno.

W. Neuweiler ha osservato che un sangue contenente più di 1 mgr. di acido ascorbico per 100 cc. indica un soggetto saturo di vitamina C e che in soggetti che hanno un contenuto di vitamina C di 0,8, 0,95 mgr. per 100 si osserva ipovitaminosi nel 27 % dei casi.

Con un contenuto di 0,6-0,75 mgr. % la ipovitaminosi si osserva nel 50 % dei casi. Quando la carenza diviene più grave, allora nell'uomo e nell'animale compare lo scorbutico.

La scoperta della vitamina C è di pochi anni, e si comprende di conseguenza come ricerche di ordine fisiologico intese a delimitare il fab-

bisogno giornaliero dell'uomo e degli animali, fissare il meccanismo di assunzione, il destino della vitamina C, la partecipazione della stessa a processi generali delle cellule dell'organismo o particolari di qualche organo o tessuto, non possano essere molto estese. Nell'esecuzione di ricerche sull'attività delle diverse sostanze farmacologiche sull'utero isolato di mammiferi si è avuta occasione di osservare che l'acido ascorbico, vitamina C, esercita un'azione caratteristica e si è creduto opportuno di precisarne per quanto possibile la natura. La indicazione del problema posto è sufficiente a illuminare sulla complessità e difficoltà di esso; basterebbe rivolgere l'attenzione al fondamentale processo di evoluzione, che l'indagine farmacologica e i criteri di giudizio hanno subito in questi ultimi anni, per comprendere come sia difficile di poter fissare con chiarezza il meccanismo d'azione di una sostanza. Giova a questo riguardo ricordare, sia pure, in modo assolutamente schematico, le ricerche che nel campo farmacologico hanno fatto seguito alle osservazioni di Loewi, il quale dimostrò che, stimolando il vago, si liberava nel cuore una sostanza, ormone vagale, capace di agire così come agisce l'eccitamento del nervo, posto a contatto con un altro cuore.

Successivamente le ricerche di altri AA. hanno condotto alla pressochè completa dimostrazione che l'ormone vagale corrisponde alla acetilcolina, e si è giunti così al concetto della esistenza di fibre parasimpatiche, le quali, stimulate, liberano acetilcolina e a mezzo di questa sostanza agiscono in periferia, sui tessuti, sui muscoli, sulle ghiandole, ecc.

L'azione della sostanza liberata dalle terminazioni nervose, acetilcolina, è di breve durata per il fatto che l'organismo possiede la capacità di modificare questa sostanza per opera di un fermento esterasico. L'azione acetilcolinica può essere resa duratura con la inibizione del fermento, fatto che si raggiunge con alcune sostanze, tra le quali la più attiva e la più studiata è l'eserina. Inibiscono l'azione esterasica anche la prostigmina, gli uretani, l'ergotamina, l'ergotossina, la chinina, i fluoruri e diversi narcotici. Fanno equilibrio alla esistenza di fibre acetilcoliniche la presenza di fibre ad azione simpatica per le quali è stata dimostrata la liberazione in periferia di una sostanza, la simpatina, che esercita una azione simile a quella svolta dall'eccitamento del simpatico e dall'adrenalina. Si ha anzi un complesso di dati di natura chimica, spettrografica ecc., i quali consentono di concludere con una verosimiglianza molto grande

per la identità della simpatina con l'adrenalina. In seguito a queste ricerche è facile comprendere come l'azione di alcune sostanze, quali l'adrenalina e l'acetilcolina, possa essere identificata con l'azione fisiologica di determinate innervazioni e come l'azione di farmaci non possa essere considerata come a sè stante; ma debba essere viceversa considerata e interpretata in rapporto con la esistenza di uno stato innervativo di determinata natura e attività e intensità, tono simpatico e parasimpatico, e con la produzione di sostanze, che normalmente si liberano in periferia a livello delle terminazioni nervose.

Alla scoperta delle fibre adrenaliniche e di quelle acetilcoliniche altre se ne sono aggiunte interessanti come quella della cocaina, che rinforza l'azione dell'adrenalina sui muscoli lisci e quella delle sostanze antiossigeno, come il pirogallolo e il catecolo, che rinforzano l'azione dell'adrenalina, la quale sostanza, come è noto, si ossida con estrema facilità.

Tenendo conto delle conoscenze dei diversi farmaci in rapporto con l'attività del simpatico e del parasimpatico e delle scoperte recenti connesse con queste attività, l'azione svolta dall'acido ascorbico sull'utero è stata in questa prima serie di ricerche orientative esaminata in confronto con alcune sostanze chimiche ad attività diverse sul simpatico e sul parasimpatico e precisamente con l'adrenalina, l'atropina, la nicotina, l'eserina, l'acetilcolina, la johimbina, la veratrina, la pilocarpina e l'apocodeina.

Come è noto l'azione dell'adrenalina corrisponde a quella dell'eccitamento del simpatico: là dove il simpatico eccita, l'adrenalina eccita, là dove il simpatico inibisce, l'adrenalina inibisce. Per quanto interessa il presente lavoro è utile ricordare che l'adrenalina agisce in modo diverso nei diversi animali e nello stato di verginità o di gravidanza. Nel ratto o nella cavia fa rilasciare l'utero vergine, contrarre l'utero gravido. Il fatto si spiega ammettendo il predominio di fibre inibitrici allo stato di verginità, di fibre eccitatrici nella gravidanza, durante la quale queste fibre si svilupperebbero in accordo con la muscolatura.

Nella coniglia l'adrenalina provoca quasi sempre contrazione dell'utero, nella cagna di solito contrazioni seguite da rilasciamento. L'ergotamina e l'ergotossina invertono l'azione dell'adrenalina tutte le volte che questo ormone agisce come eccitante, non esercitano più questa azione di contrasto, quando l'adrenalina è inibitrice; nella gatta non gravida,

l'aumento di ioni Ca o la diminuzione di ioni K nel liquido, che bagna l'utero, trasforma l'adrenalina da inibitrice a eccitatrice.

L'atropina eccita il sistema nervoso centrale dei mammiferi, paralizza le estremità nervose parasimpatiche, agendo sulle ghiandole, sui muscoli lisci e sul cuore; paralizza anche, in misura inferiore, la parte motrice del sistema ortosimpatico. A piccole dosi non modifica il tono e i movimenti automatici dell'utero nel gatto, nel coniglio, nel ratto e nella cavia; a dosi forti aumenta il tono e i movimenti automatici dell'utero nel coniglio, nel ratto e nella cavia. Questo effetto si esplicherebbe sia con un'azione diretta sulle fibre muscolari lisce sia con azione sul sistema nervoso ganglionare dell'utero.

La nicotina è una delle sostanze deprimenti delle cellule gangliari dei sistemi ortosimpatico e parasimpatico; la stimolazione delle fibre pre-gangliari, dopo un fugace stadio di eccitamento, riesce senza effetto, mentre le postgangliari agiscono come prima del trattamento nicotinico. A piccole dosi la nicotina eccita le fibre muscolari lisce e aumenta lentamente il tono e i movimenti automatici dell'intestino, dell'utero e della vescica. A dosi forti il periodo di stimolazione è breve; si osserva una contrattura momentanea, seguita da diminuzione di tono per depressione delle cellule gangliari del sistema nervoso autonomo. La nicotina non agisce sull'utero isolato di gatta, a meno che si sia aggiunta un po' di adrenalina, nel qual caso riesce eccitante.

L' eserina esercita un'azione, che ricorda molto quella della pilocarpina; essa ecciterebbe in modo anfotropo le estremità nervose del sistema autonomo con predominio vagotropo, non agirebbe, nei muscoli lisci e nelle ghiandole secretorie, nello stesso punto dell'estremità nervose parasimpatiche dove agiscono la pilocarpina e l'atropina. Il suo meccanismo d'azione consisterebbe in una inibizione dell'attività di una esterasi diffusa in tutti i tessuti dell'organismo e capace di scindere l'acetilcolina. In complesso cioè l' eserina agirebbe, favorendo l'azione dell'acetilcolina e degli altri esteri della colina. Così agendo, renderebbe più elevati i movimenti automatici e il tono della vescica, della vescicola biliare e dell'utero.

L'acetilcolina esercita sull'utero un'azione, che ricorda quella della fisostigmina e della pilocarpina. Nell'organismo è facilmente modificata da una esterasi, che a 58° è distrutta rapidamente nel sangue di bue e non in quello dell'uomo.

L'acetilcolina normalmente eccita il parasimpatico, ma può agire anche sul simpatico, come fa in presenza di ioni Ca sull'utero di cavia.

La johimbina aumenta il tono, la frequenza, e la intensità delle contrazioni dell'utero isolato di coniglio a dosi forti, attenua gli effetti stimolanti della pilocarpina e dell'arecolina sull'utero isolato di coniglio, probabilmente diminuendo l'eccitabilità e la contrattibilità dei muscoli lisci. Come l'ergotamina normalizza il tono dell'utero isolato di coniglia, reso più elevato dall'adrenalina, e agisce contro l'effetto ipertonico del cloruro di Ba. A dosi notevoli, inverte l'azione dell'adrenalina e del cloruro di bario sull'utero isolato di coniglio, facendo diminuire il tono e i movimenti automatici.

La veratrina appartiene alle sostanze paralizzanti i centri nervosi bulbo spinali; agisce aumentando il tono dei muscoli lisci e debolmente le contrazioni automatiche.

La pilocarpina è uno degli eccitanti delle terminazioni nervose parasimpatiche, che provoca quasi tutti gli effetti degli eccitamenti del parasimpatico e, inoltre, eccita la secrezione delle ghiandole sudoripare, la contrazione dell'utero e della milza. In vivo ed in vitro aumenta il tono e i movimenti dell'utero vergine o gravidico.

L'apocodeina, secondo Dixon, paralizza le cellule gangliari simpatiche e parasimpatiche, in modo analogo alla nicotina nel coniglio, nel gatto, nel cane. A dosi forti l'eccitabilità delle fibre post-gangliari scompare.

L'ergotamina paralizza sia le attività eccitatrici che quelle inibitrici dell'adrenalina. Sull'utero gravido di coniglio, di gatto, di cavia e di ratto femmina provoca notevole aumento del tono e delle contrazioni automatiche. Dopo un periodo latente lungo, l'ergotamina aumenta il tono e i movimenti automatici dell'utero vergine di gatta e di ratta e provoca il rilasciamento dell'utero di coniglio e di cavia.

Le seguenti ricerche furono eseguite su uteri di ratto e di cavia di animali vergini, uccisi per dissanguamento, subito dopo la morte. Ci si servì del miografo di Provinciali, che consente di mantenere l'organo a temperatura costante a 37° e di un elettrochimografo, che permetteva l'osservazione per molto tempo. La vaschetta del miografo, che conteneva l'utero aveva la capacità di 100 cc. Per scrivere sulla carta affumicata del chimografo si utilizzò una leva scrivente fatta costruire appositamente.

Essa constava di una comune leva scrivente, capace di registrare le contrazioni dell'utero con movimento angolare, portante però all'estremo un piccolo stiletto a bilanciere il quale poteva aderire alla carta affumicata qualunque fosse l'ampiezza del movimento angolare impresso dall'utero alla leva. Si usarono le seguenti sostanze, oltre l'acido ascorbico: tartrato di ergotamina, solfato di atropina, solfato di eserina, nicotina, veratrina; cloridrato di johimbina, cloridrato di pilocarpina, adrenalina, cloruro di acetilcolina, apocodeina. Gli esperimenti eseguiti e i risultati dei medesimi furono i seguenti:

ACIDO ASCORBICO.

N. 1. — Cavia di gr. 310. Gr. 0,012 di acido ascorbico, aggiunti alla soluzione fisiologica hanno provocato contrazione massimale durata per oltre 10', del corno uterino in esame, il quale aveva in precedenza ampie e normali contrazioni ritmiche.

N. 2. — Cavia di gr. 230. L'utero si contrae normalmente. Gr. 0,012 di acido ascorbico provocano contrazione massimale dell'utero di lunga durata: cc. 0,20 di adrenalina 1 ^o/₁₀₀ provocano rilasciamento (Graf. 1).

N. 3. — Cavia di gr. 235. L'utero ha normali contrazioni. Gr. 0,005 di acido ascorbico, aggiunti alla soluzione fisiologica, provocano contrazione massimale dell'utero di lunga durata (Graf. 2).

N. 4. — Cavia di gr. 250. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di gr. 0,05 di acido ascorbico alla soluzione fisiologica, 100 cc., provoca notevole aumento di tono e riduzione di ampiezza delle singole contrazioni per circa 10'.

N. 5. — Cavia di gr. 250. L'utero si contrae normalmente; grammi 0,00004 di acido ascorbico, aggiunti alla soluzione fisiologica, provocano modico aumento di tono e riduzione di ampiezza delle singole contrazioni.

N. 6. — Cavia di gr. 235. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca contrazione massimale di lunga durata.

N. 7. — Ratto di gr. 106 in proestro. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di gr. 0,012 di acido ascorbico alla soluzione fisiologica provoca contrazione massimale dell'utero per oltre 30' (Graf. 3).

N. 8. — Ratto di gr. 150. Gr. 0,012 di acido ascorbico, aggiunti ai 100 cc. della soluzione fisiologica, provocano aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

N. 9. — Ratto di gr. 155. L'utero si contrae normalmente. Si ripete l'esperimento precedente con eguale risultato.

N. 10. — Ratto di gr. 130. L'utero ha contrazioni ritmiche molto ampie; gr. 0,012 di acido ascorbico fanno aumentare notevolmente il tono muscolare e diminuire d'intensità le singole contrazioni. Dopo lavaggio ripetuto, si osserva progressiva diminuzione di tono, che non si arresta per la contemporanea azione di 1 mgr. di atropina e di gr. 0,012 di acido ascorbico.

N. 11. — Ratto in estro di gr. 160. L'utero si contrae normalmente. Gr. 0,012 di acido ascorbico provocano netto aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni dell'utero (Graf. 4).

N. 12. — Ratto in disestro di gr. 145. L'utero si contrae normalmente; si ripete l'esperimento precedente con eguale risultato (Graf. 5).

N. 13. — Ratto in proestro di gr. 165. L'utero si contrae normalmente e reagisce come il precedente all'azione di gr. 0,012 di acido ascorbico, aggiunti alla soluzione fisiologica (Graf. 6).

N. 14. — Cavia di gr. 280. L'utero ha contrazioni poco visibili. Si aggiunge ai 100 cc. della soluzione fisiologica HCl 0,25 % fino a modificare il pH della soluzione da 8,4 a 7,8 così come fanno gr. 0,012 di acido ascorbico. Si osserva un lieve aumento di tono. Si lava ripetutamente: dopo 10' si aggiungono alla soluzione fisiologica gr. 0,012 di acido ascorbico. Si osserva un netto aumento di tono. Si ripete lo stesso esperimento altre due volte, a distanza di 10' tra ogni prova e dopo ripetuti lavaggi dell'utero, ottenendo uguale risultato (Graf. 7).

N. 15. — Ratto di gr. 170. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di acido cloridrico 0,25 % alla soluzione fisiologica in modo da portare il pH da 8,4 a 7,8, non provoca sensibile variazione dell'attività dell'utero; dopo lavaggio ripetuto, gr. 0,012 di acido ascorbico, che fanno variare il pH come sopra, provocano aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine. Una prova successiva con HCl nelle precedenti condizioni dà risultato negativo (Graf. 8).

N. 16. — Ratto di gr. 190. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta della soluzione di HCl 0,25 % fatta in modo da portare il pH a

7,8 riesce inattiva sull'utero; gr. 0,012 di acido ascorbico successivamente, dopo ripetuti lavaggi, provocano netto aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

ADRENALINA.

N. 17. — Cavia di gr. 350. L'utero ha contrazioni ritmiche di modica intensità; cc. 0,30 di adrenalina all' 1:1000, aggiunti ai 100 cc. di soluzione fisiologica, provocano intenso rilasciamento.

N. 18. — Cavia di gr. 245. L'utero si contrae normalmente; 0,1 cc. di adrenalina 1:1000 provocano una notevole diminuzione di tono muscolare, seguita da aumento e da successiva diminuzione per nuova aggiunta di adrenalina alla soluzione fisiologica (cc. 0,2 della soluzione 1:1000). Dopo lavaggio ripetuto e congrua distanza di tempo, l'acido ascorbico, alla dose di mgr. 0,01, provoca aumento di tono muscolare (Graf. 9).

N. 19. — Cavia di gr. 260. L'utero ha piccole contrazioni; 0,1 cc. di adrenalina 1:1000 provocano riduzione di tono. La successiva aggiunta di gr. 0,05 di acido ascorbico fa aumentare il tono muscolare notevolmente e fa comparire anche contrazioni ritmiche.

N. 20. — Cavia di gr. 235. L'utero si contrae normalmente; gr. 0,005 di acido ascorbico provocano notevole aumento di tono. Sulla linea miografica ascendente si inscrivono piccole oscillazioni dovute a contrazioni ritmiche.

Dopo lavaggio ripetuto il tono diminuisce: l'aggiunta di 0,20 mgr. di adrenalina fa rilasciare rapidamente il muscolo uterino.

N. 21. — Cavia di gr. 367. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di 1/100 di mgr. di adrenalina e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca i seguenti fatti: da prima rilasciamento muscolare, poi contrazione massimale seguita da rilasciamento di modica intensità e da una nuova contrazione massimale e infine da rilasciamento completo. L'azione abituale dell'acido ascorbico si è intercalata con quella dell'adrenalina, che è sembrata prevalere nel senso che ha preceduto e reso di minore durata quella della vitamina.

N. 22. — Ratto in estro di gr. 160. L'utero ha ampie e ritmiche contrazioni. Gr. 0,012 di acido ascorbico provocano netto aumento di tono

e riduzione di ampiezza delle singole contrazioni. L'adrenalina, aggiunta successivamente alla dose di 1/100 di mgr., provoca subitaneo e completo rilasciamento.

N. 23. — Ratto in disestro di gr. 155. L'utero si contrae normalmente. Gr. 0,012 di acido ascorbico provocano aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche; 1/100 di mgr. di adrenalina provoca successivamente completo rilasciamento. Dopo lavaggio ripetuto, l'acido ascorbico, gr. 0,012, esplica nuovamente la sua azione (Graf. 10).

N. 24. — Ratto in estro di gr. 158. L'utero si contrae normalmente: 1/100 di mgr. di adrenalina provoca rilasciamento muscolare; dopo lavaggio, ricompaiono normali contrazioni ritmiche uterine. Allora gr. 0,012 di acido ascorbico, aggiunti alla soluzione fisiologica, esercitano l'azione più volte descritta (Graf. 11).

PILOCARPINA.

N. 25. — Cavia di gr. 300. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di pilocarpina, cc. 0,1 di una soluzione 1:100, provoca l'aumento di tono del muscolo uterino e la riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche.

N. 26. — Cavia di gr. 245. L'utero si contrae normalmente. Si esegue un esperimento uguale al precedente con risultato uguale.

N. 27. — Cavia di gr. 240. L'utero ha contrazioni ritmiche normali: cc. 0,1 di pilocarpina 1:100 aggiunti alla soluzione fisiologica provocano contrazione uterina massimale persistente (Graf. 12).

N. 28. — Cavia di gr. 460. L'utero ha contrazioni ritmiche normali. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,1 di pilocarpina 1:100 e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca contrazione uterina massimale duratura (Graf. 13).

N. 29. — Ratto di gr. 135. L'utero ha contrazioni normali ritmiche, l'aggiunta di pilocarpina, soluzione 1:100 cc. 0,10, ai 100 cc. della soluzione fisiologica, contenuta nel miografo, provoca aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine. Dopo lavaggio ripetuto, cc. 0,1 di cloridrato di pilocarpina e gr. 0,12 di acido ascorbico provocano gli stessi fatti molto più evidenti (Graf. 14-15).

N. 30. — Ratto di gr. 155. L'utero ha contrazioni ritmiche normali. La pilocarpina, cc. 0,1 di una soluzione 1:100, aggiunta per due volte, ha provocato lieve aumento di tono e aumento di frequenza delle contrazioni uterine: l'aggiunta successiva di acido ascorbico gr. 0,025 è stata seguita da notevole aumento di tono e da riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche (Graf. 16).

N. 31. — Ratto di gr. 150. L'utero si contrae normalmente. Si esegue un esperimento uguale al precedente con uguale risultato.

N. 32. — Ratto di gr. 160. L'utero ha contrazioni ritmiche normali. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,1 di pilocarpina 1:100 e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca contrazione massimale durata dell'utero.

N. 33. — Ratto di gr. 135. L'utero si contrae ritmicamente. L'aggiunta di cc. 0,1 di pilocarpina 1:100 e di gr. 0,012 di acido ascorbico alla soluzione fisiologica provoca notevole aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

ACETILCOLINA.

N. 34. — Cavia di gr. 250. L'utero ha contrazioni ritmiche normali. L'aggiunta di gr. 0,1 di acetilcolina alla soluzione fisiologica provoca contrazione massimale dell'utero della durata di 8'.

N. 35. — Cavia di gr. 240. L'utero ha normali contrazioni ritmiche: gr. 0,0001 di acetilcolina in 100 cc. di soluzione fisiologica provocano aumento di tono dell'utero e riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche. Dopo lavaggio del preparato si osserva effetto uguale al precedente con gr. 0,00002 di acetilcolina in 100 cc. di soluzione fisiologica.

N. 36. — Cavia di gr. 240. Un cc. di acetilcolina, alla soluzione di 1:10000 in 100 cc. di soluzione fisiologica, provoca contrazione massimale di lunga durata dell'utero, seguita da rilasciamento graduale, completo solo dopo 10'; dopo lavaggio abbondante, l'aggiunta contemporanea di eserina 1 cc. di soluzione 1:10000 e di acetilcolina 1 cc. di soluzione 1:10000, provoca contrazione massimale dell'utero, che dura 27' (Graf. 17).

N. 37. — Cavia di gr. 285. L'aggiunta di 1 cc. di eserina 1:10000 e di acetilcolina 0,1 cc. 1:10000 provoca contrazione massimale dell'utero per oltre 20'.

N. 38. — Cavia di gr. 285. Si ripete l'esperimento precedente con eguale risultato.

N. 39. — Cavia di gr. 460. L'aggiunta di cc. 0,05 di soluzione 1:10000 di acetilcolina alla soluzione fisiologica, che conteneva già 1 cc. di eserina 1:10000, provoca contrazione massimale dell'utero per più di 20'.

N. 40. — Cavia di gr. 300. L'utero ha piccole contrazioni ritmiche. L'aggiunta contemporanea di cc. 0,05 di acetilcolina 1:10000 e di gr. 0,025 di acido ascorbico provoca contrazione massimale dell'utero per più di 1 h.

N. 41. — Cavia di gr. 320. L'utero, trattato con gr. 0,012 di acido ascorbico in 100 cc. di soluzione fisiologica, ha contrazione massimale di 4'; dopo ripetuto lavaggio con soluzione fisiologica e rilasciamento al normale dell'utero, gr. 0,012 di acido ascorbico e cc. 0,05 di acetilcolina 1:10000 provocano contrazione massimale, che dura circa 100'.

N. 42. — Cavia di gr. 310. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; l'aggiunta contemporanea alla soluzione fisiologica, 100 cc., di cc. 0,05 di acetilcolina 1:10000 e di acido ascorbico, gr. 0,012, provoca notevole duraturo aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche uterine (Graf. 18).

N. 43. — Ratto di gr. 135. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; l'aggiunta di cc. 0,5 di acetilcolina 1:10000 alla soluzione fisiologica ha provocato aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

N. 44. — Ratto di gr. 135. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; l'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,05 di acetilcolina alla soluzione di 1:10000 e di gr. 0,012 di acido ascorbico ha provocato da prima diminuzione di tono e poi ritorno al normale. Dopo un lavaggio ripetuto, un secondo esperimento nelle stesse condizioni ha dato risultato uguale.

N. 45. — Ratto di gr. 180. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; l'aggiunta contemporanea alla soluzione fisiologica di gr. 0,012 di acido ascorbico e di cc. 0,1 di acetilcolina alla soluzione di 1:10000 provoca debole aumento di tono per 5' circa; dopo lavaggio ripetuto, cc. 0,2 di acetilcolina alla soluzione di 1:1000 provocano notevole aumento di tono dell'utero e riduzione delle contrazioni ritmiche. Riduzione di tono e aumento di ampiezza delle contrazioni uterine si accompagnano alla

ulteriore aggiunta alla soluzione fisiologica di gr. 0,012 prima e di gr. 0,025 poi di acido ascorbico (Graf. 19).

N. 46. — Ratto di gr. 174. L'utero ha normali contrazioni ritmiche. Le aggiunte successive alla soluzione fisiologica rispettivamente di cc. 0,1, di cc. 0,2 di acetilcolina 1:10000 e di cc. 0,05 di acetilcolina 1:1000 provocano piccole variazioni del tono e della contrattibilità uterina; cc. 0,05 di una soluzione 1:100 provocano notevole aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni muscolari ritmiche. In queste condizioni l'acido ascorbico, aggiunto per 2 volte alla dose di gr. 0,012 in 100 cc. di soluzione fisiologica, ha provocato rilasciamento muscolare e aumento di ampiezza delle singole contrazioni per breve durata.

N. 47. — Ratto di gr. 174. L'utero si contrae bene; l'aggiunta contemporanea di cc. 0,05 di acetilcolina 1:100 e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca contrazione massimale duratura; successive aggiunte di acido ascorbico sono seguite da diminuzioni di tono e da comparsa di contrazioni ritmiche poco ampie.

N. 48. — Ratto di gr. 180. L'utero ha contrazioni ritmiche ampie; l'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,2 di acetilcolina alla soluzione di 1:10000 in 2 volte fa aumentare il tono del muscolo uterino e ridurre l'ampiezza delle singole contrazioni; effetto più evidente segue l'aggiunta di cc. 0,1 di eserina alla soluzione di 1:10000. L'acido ascorbico alla dose di gr. 0,012, aggiunto per 2 volte alla soluzione fisiologica contenente acetilcolina ed eserina, provoca temporanea diminuzione di tono e aumento di ampiezza delle contrazioni ritmiche.

ESERINA.

N. 49. — Ratto di gr. 145. L'utero si contrae normalmente; cc. 0,10 di eserina 1:10000 provocano aumento evidente di tono e riduzione modica di ampiezza delle contrazioni uterine (Graf. 20).

N. 50. — Ratto di gr. 118. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di eserina 1:10000 cc. 0,1 e di acido ascorbico gr. 0,012 provoca aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

N. 51. — Ratto di gr. 160. L'utero ha normali contrazioni ritmiche. L'eserina, cc. 0,10 di soluzione 1:10000, e gr. 0,012 di acido ascorbico provocano aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contra-

zioni ritmiche uterine. Dopo il rilasciamento dell'utero, una nuova dose di acido ascorbico riesce inattiva (Graf. 21).

N. 52. — Ratto gr. 160. L'utero si contrae normalmente; sotto l'azione di gr. 0,012 di acido ascorbico aumenta di tono e ha contrazioni ritmiche, che presto si riducono di ampiezza. Dopo aggiunta di cc. 0,1 di soluzione 1:10000 di eserina si inizia il rilasciamento dell'utero, che non si arresta per una nuova aggiunta di gr. 0,012 di acido ascorbico.

N. 53. — Ratto di gr. 140. L'utero si contrae bene; cc. 0,1 di eserina 1:10000 fanno aumentare il tono; ulteriore aumento si osserva per aggiunta di gr. 0,012 di acido ascorbico (Graf. 22).

N. 54. — Ratto di gr. 140. L'utero ha modiche contrazioni ritmiche; l'azione contemporanea di eserina 1:10000 cc. 0,1 e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine; una seconda dose di acido ascorbico, in fase di rilasciamento, riesce inattiva.

N. 55. — Cavia di gr. 460. L'utero ha normali contrazioni ritmiche. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di 1 cc. di eserina 1:10.000 non fa variare l'attività dell'utero.

N. 56. — Cavia di gr. 245. L'utero ha contrazioni ritmiche normali. L'aggiunta di 1 cc. di eserina 1:10.000 alla soluzione fisiologica non provoca che modico aumento di tono. Dopo lavaggi ripetuti, l'aggiunta contemporanea di gr. 0,025 di acido ascorbico e di eserina alla dose anzidetta provoca una contrazione massimale dell'utero, che dura più di 75'.

N. 57. — Cavia di gr. 545. L'utero si contrae normalmente. L'eserina 1:10.000 alla dose di 1 cc. fa aumentare il tono muscolare; ulteriore aumento, con riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine, si osserva per aggiunta ulteriore alla soluzione fisiologica di gr. 0,012 di acido ascorbico.

N. 58. — Cavia di gr. 400. L'utero, che si contrae normalmente, è usato per un esperimento uguale al precedente, che dà uguale risultato (Graf. 23).

— N. 59. — Cavia di gr. 450. Anche l'utero di questa cavia, normalmente funzionante, sottoposto ad esperimento uguale al precedente, dà uguale risultato.

ATROPINA.

N. 60. — Ratto di gr. 135. L'utero si contrae ritmicamente; 1 mgr. di atropina provoca aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine (Graf. 24).

N. 61. — Ratto di gr. 130. L'utero si contrae normalmente. Si esegue un esperimento uguale al precedente con uguale risultato.

N. 62. — Ratto di gr. 155. L'utero ha ampie e ritmiche contrazioni; 1 mgr. di atropina e gr. 0,012 di acido ascorbico provocano aumento di tono, maggiore frequenza delle contrazioni uterine che, in primo tempo non si riducono di ampiezza poi si fanno meno escursive. Una seconda dose di acido ascorbico non esercita azione evidente.

N. 63. — Ratto di gr. 155. Si osservano contrazioni uterine evidenti. L'aggiunta di un mgr. di atropina provoca lieve aumento di tono e maggiore durata dello stato di contrazione. L'aggiunta successiva di gr. 0,012 di acido ascorbico è seguita da modico aumento di tono e da riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

N. 64. — Ratto di gr. 120. L'utero si contrae normalmente. Si ripete l'esperimento precedente con risultato pressochè uguale (Graf. 25).

N. 65. — Cavia di gr. 445. L'utero ha contrazioni caratterizzate da rapide ascensioni della curva miografica, da un periodo abbastanza lungo di stato e da un rilasciamento di durata presso a poco uguale a quella della contrazione. L'aggiunta di cc. 0,05 di una soluzione di atropina all'1% ai 100 cc. della soluzione fisiologica è seguita da contrazioni uterine caratterizzate da una maggiore durata del periodo di massima contrazione.

N. 66. — Cavia di gr. 340. L'utero ha contrazioni ritmiche bene evidenti; cc. 0,05 di atropina all'1% provocano diminuzione di tono, aumento di ampiezza delle contrazioni uterine e maggiore durata dello stato di contrazione massimale (Graf. 26).

N. 67. — Cavia di gr. 240. Ha contrazioni ritmiche normali. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di gr. 0,00014 di acido ascorbico e di gr. 0,0001 di atropina fa aumentare il tono muscolare e provoca contrazione massimale della durata complessiva di 4'. La linea di ascesa è interrotta da rilasciamenti di piccola ampiezza. Prima e dopo questa prova,

a congruo intervallo di tempo e con l'interruzione di lavaggi ripetuti, l'acido ascorbico da solo alla dose su detta, provoca contrazione massimale della durata di circa 5'.

N. 68. — Cavia di gr. 307. L'utero ha ampie contrazioni ritmiche. Dopo l'aggiunta di gr. 0,05 di acido ascorbico e gr. 0,05 di atropina alla soluzione fisiologica, si osserva contrazione massimale di oltre 10'.

N. 69. — Cavia di gr. 475. L'utero si contrae normalmente; l'aggiunta alla soluzione fisiologica di 1 mgr. di atropina e 12 mgr. di acido ascorbico provoca contrazione massimale dell'utero di lunga durata.

N. 70. — Cavia di gr. 461. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; l'atropina. 1 mgr., provoca lieve aumento di ampiezza delle contrazioni, la successiva aggiunta di acido ascorbico, gr. 0,012, notevole aumento di tono muscolare e riduzione d'intensità delle contrazioni ritmiche (Graf. 27).

JOHIMBINA.

N. 71. — Cavia di gr. 310. L'utero ha contrazioni ritmiche rare con rapida ascesa della curva miografica, lungo periodo di stato e lento rilasciamento. L'aggiunta di cc. 0,10 di una soluzione di johimbina 1:10000 non varia molto l'attività dell'utero, che, poi, trattato con gr. 0,012 di acido ascorbico dà risposta normale.

N. 72. — Cavia di gr. 230. L'utero si contrae normalmente; si ripete l'esperimento precedente con uguale risultato (Graf. 28).

N. 73. — Cavia di gr. 500. L'utero funziona normalmente; si ripete l'esperimento precedente con uguale risultato.

N. 74. — Ratto di gr. 135. L'utero ha normali intense contrazioni ritmiche; cc. 0,10 di johimbina 1:1000 non ne modificano sensibilmente l'attività (Graf. 29).

N. 75. — Ratto di gr. 115. L'utero ha normali ampie contrazioni ritmiche. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di mgr. 0,01 di johimbina e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca notevole aumento duraturo di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

N. 76. — Ratto di gr. 130. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di johimbina mgr. 0,1 e di acido ascorbico gr. 0,12 provoca contrazione massimale duratura dell'organo (Graf. 30).

N. 77. — Ratto di gr. 155. L'utero si contrae normalmente; l'aggiunta successiva di 2 dosi di johimbina; cc. 0,1 di una soluzione 1:1000, provoca soltanto lieve aumento di tono muscolare; le aggiunte seguenti di gr. 0,006 prima e poi di gr. 0,012 di acido ascorbico sono seguite da diminuzione di tono (Graf. 31).

N. 78. — Ratto di gr. 170. L'utero si contrae normalmente; cc. 0,1 di johimbina 1:1000 non variano molto l'attività dell'organo. L'aggiunta successiva di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca lievissimo aumento di tono.

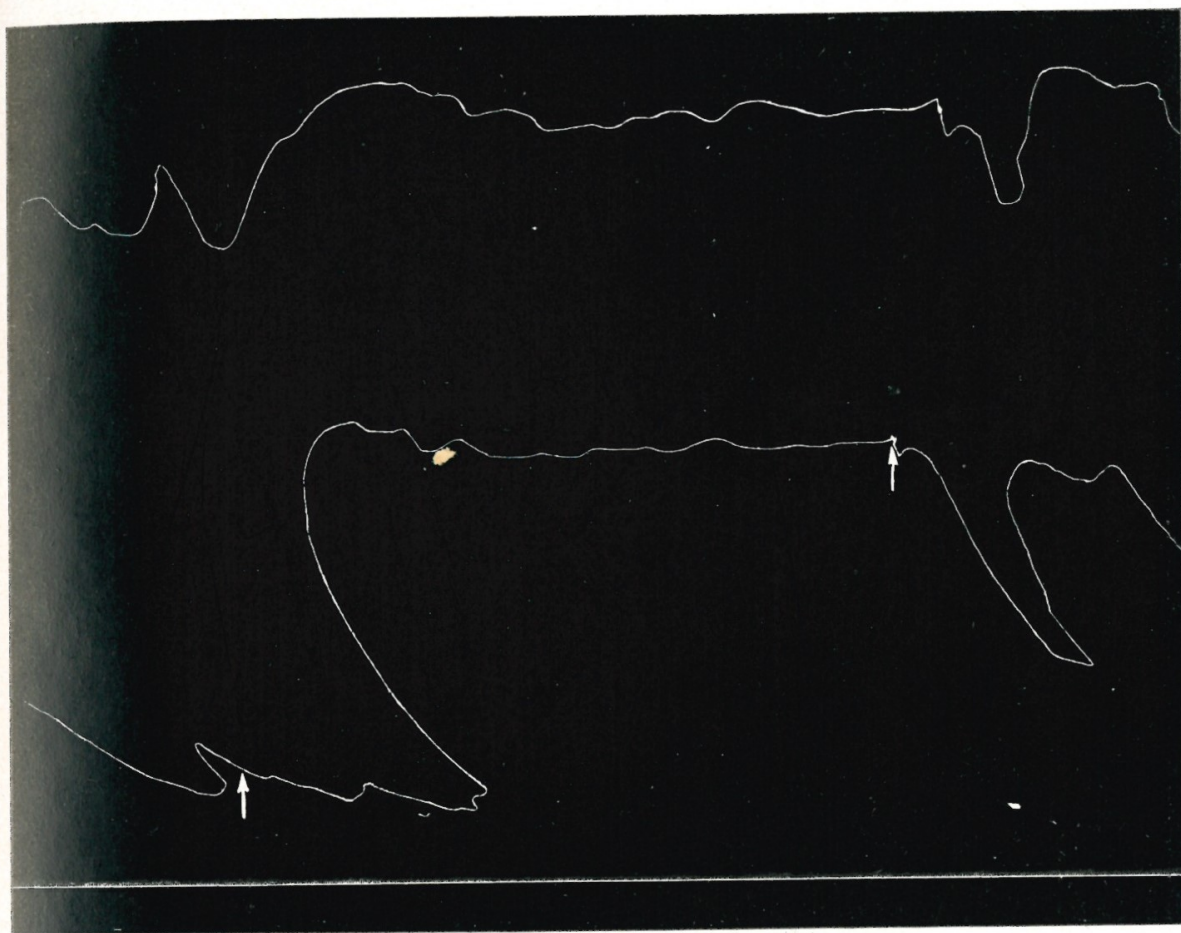
N. 79. — Ratto di gr. 120. L'utero si contrae normalmente. Si ripete l'esperimento precedente con uguale risultato.

NICOTINA.

N. 80. — Ratto di gr. 150. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta contemporanea alla soluzione fisiologica di mgr. 0,01 di nicotina e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca notevole aumento di tono di lunga durata e riduzione graduale dell'intensità delle contrazioni ritmiche uterine, che non scompaiano mai (Graf. 32).

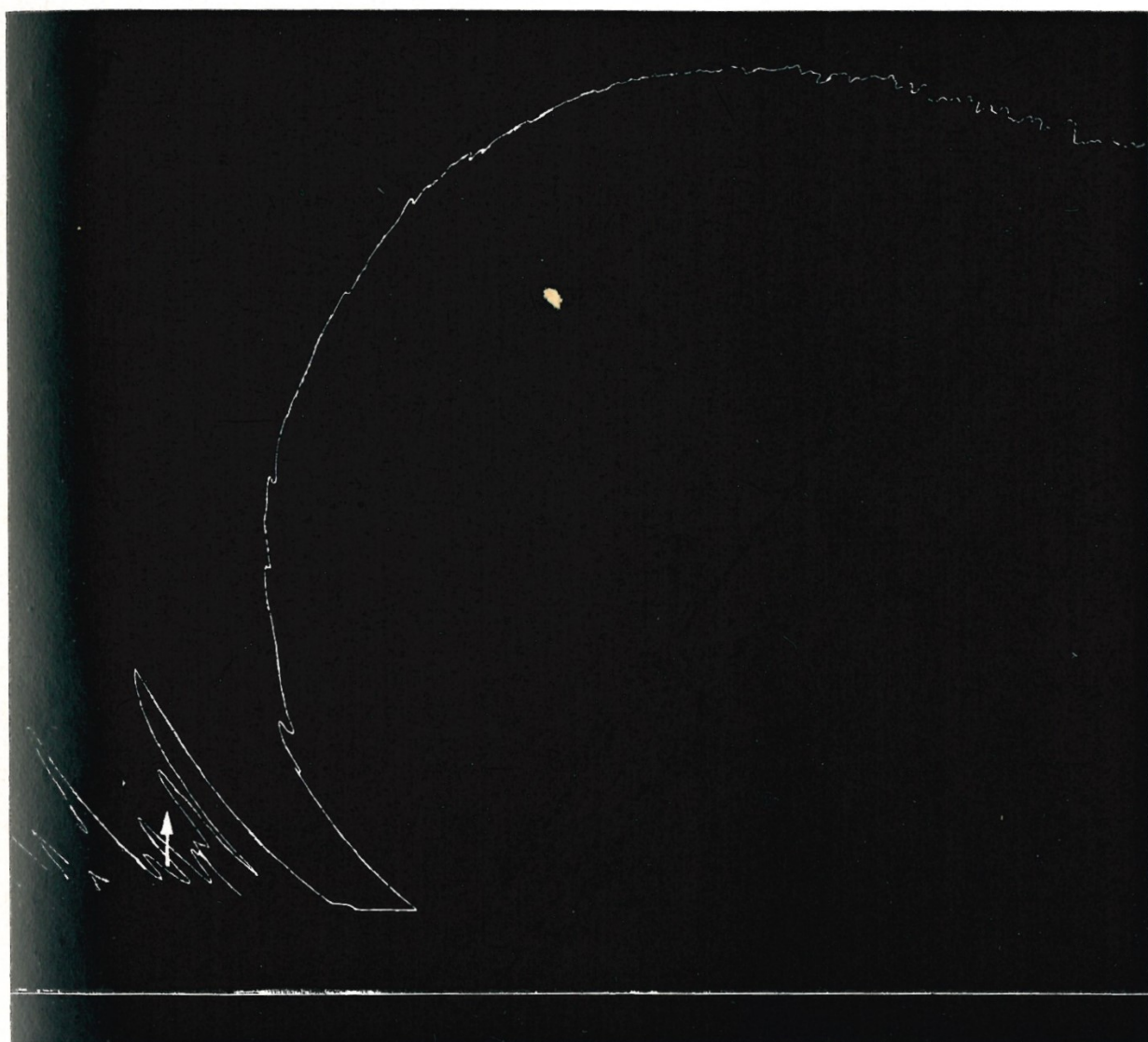
N. 81. — Ratto di gr. 180. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,10 di nicotina 1:5000 provoca lieve diminuzione di tono uterino, diminuzione di frequenza, aumento d'intensità delle contrazioni ritmiche. La successiva aggiunta di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca contrazione massimale uterina, seguita da rapido rilasciamento e dalla ricomparsa delle contrazioni ritmiche, che si inscrivono nel tratto discendente della curva miografica (Graf. 33).

N. 82. — Cavia di gr. 310. L'utero ha ampie contrazioni ritmiche; cc. 0,05 di nicotina 1‰ provocano diminuzione di tono, diminuzione di frequenza, e aumento di ampiezza delle contrazioni uterine. Dopo ripetuti lavaggi, quando l'attività dell'utero è tornata come all'inizio dell'esperienza, l'aggiunta di cc. 0,05 di nicotina 1‰ e di gr. 0,025 di acido ascorbico alla soluzione fisiologica è seguita da notevole aumento di tono muscolare e da contrazione massimale. Ben presto s'inizia il rilasciamento e sulla curva miografica discendente si inscrivono contrazioni ritmiche di ampiezza rapidamente crescente (Graf. 34-35).

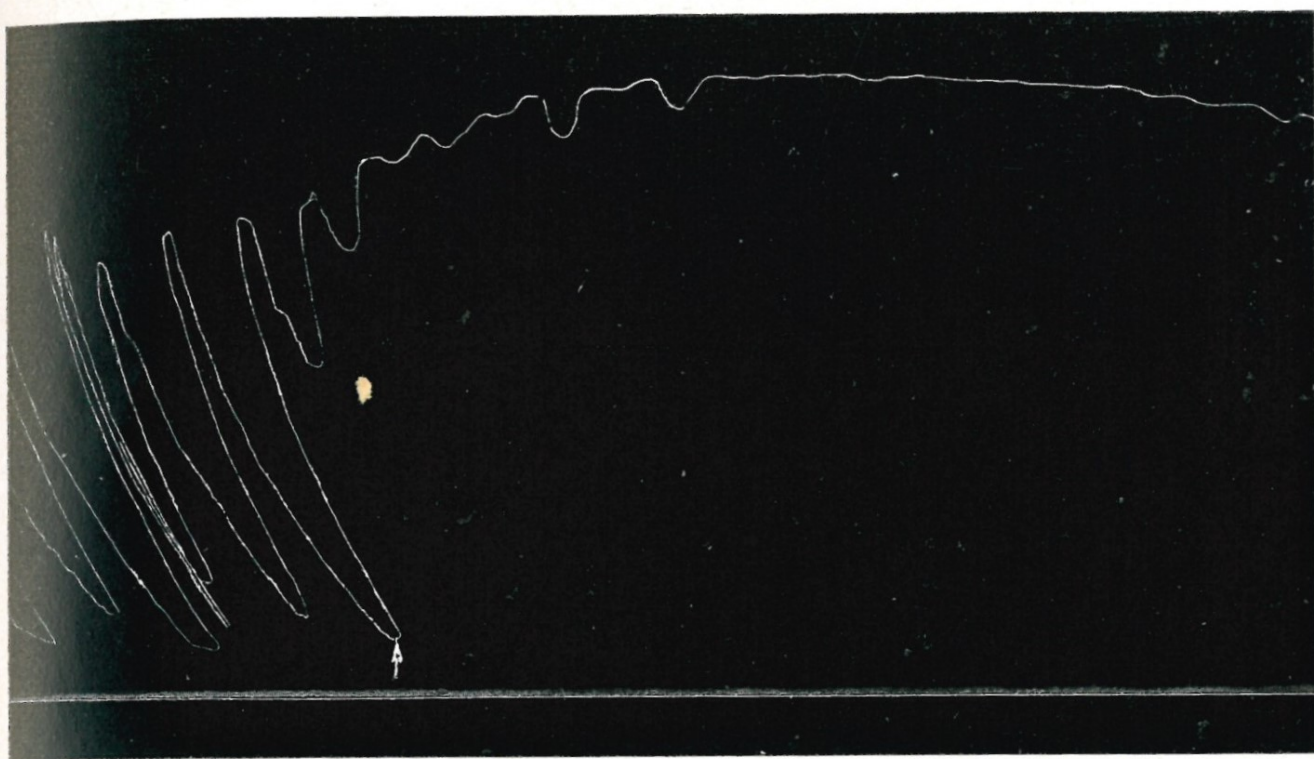


Grafica n. 1 - Corni uterini di cavia: 1^a freccia gr. 0.012 di acido ascorbico: 2^a cc. 0.20 di adrenalina 1 ‰.

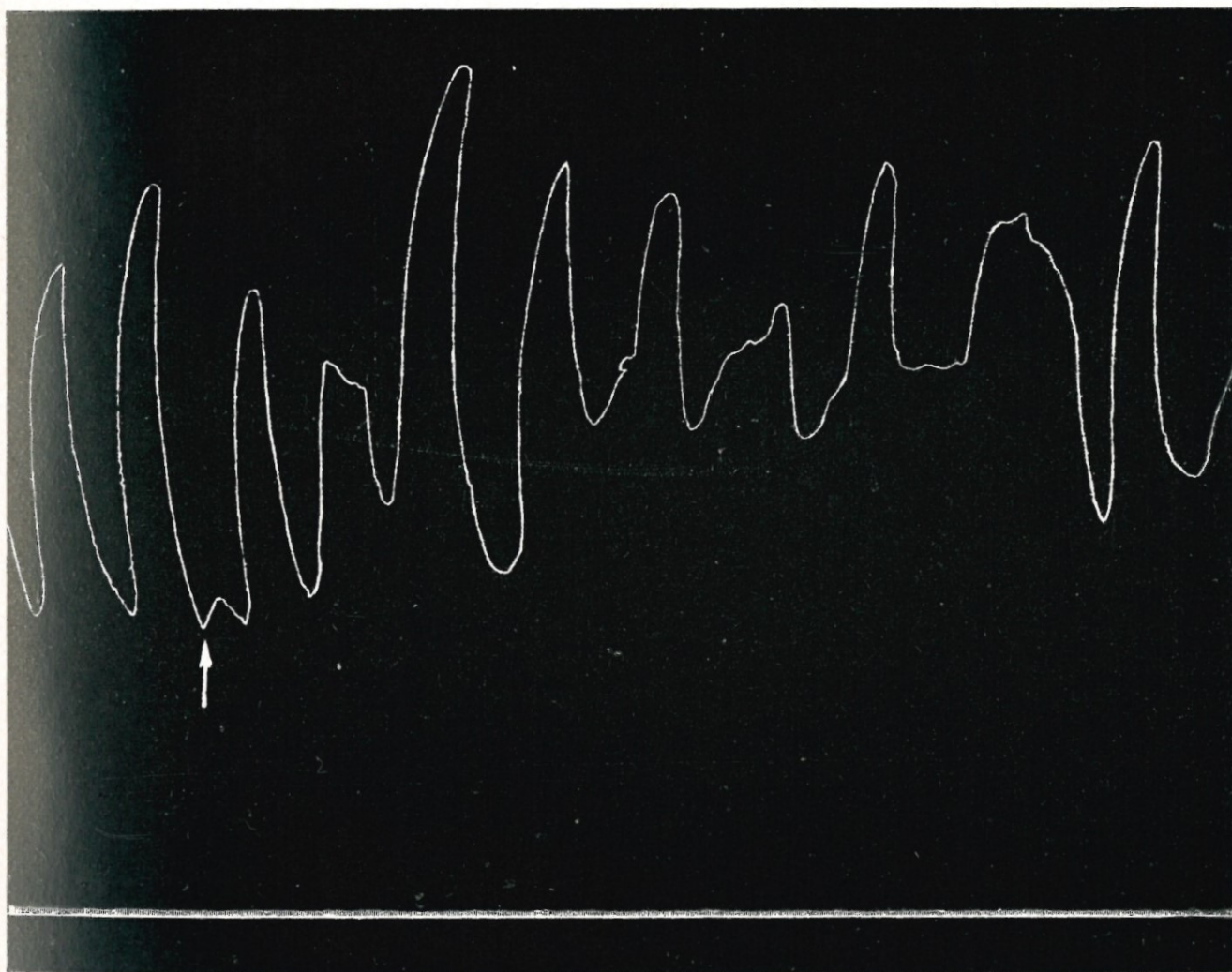
Il tempo in questa grafica e nelle successive è espresso in minuti secondi.



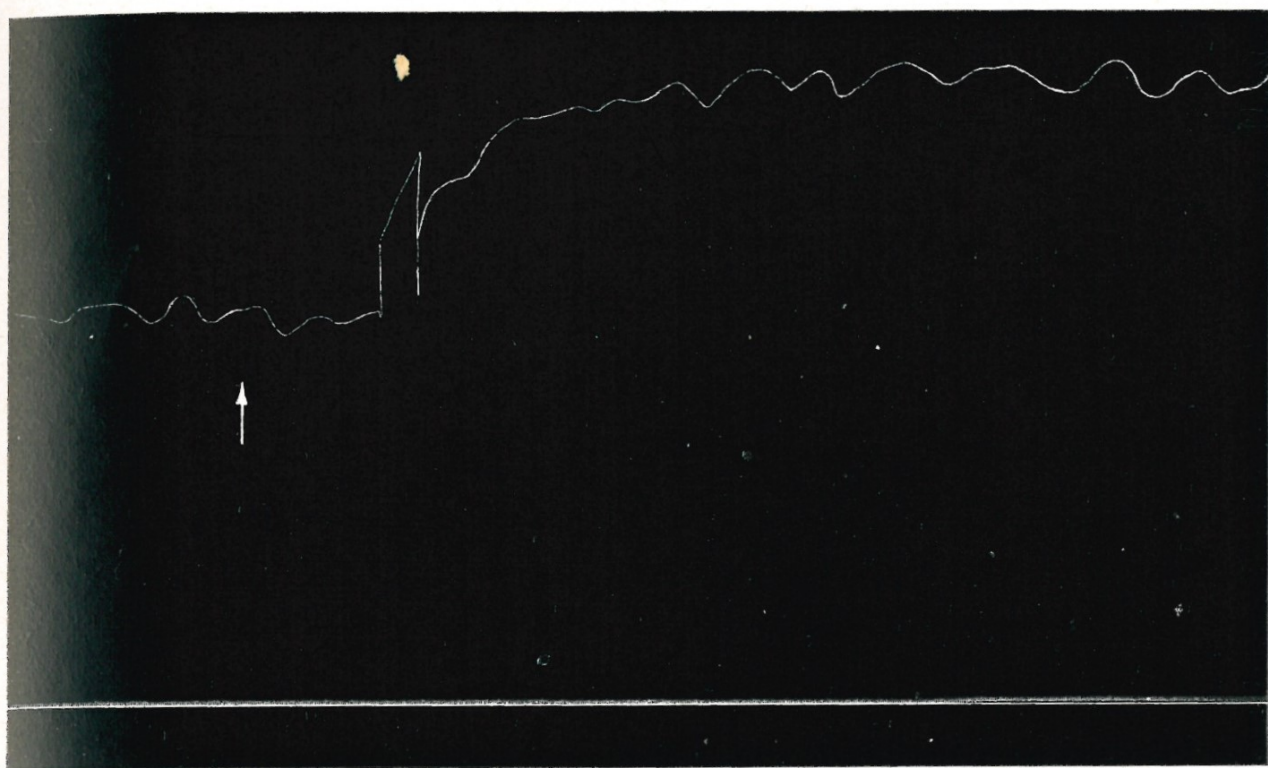
Grafica n. 2 - Utero di cavia: freccia: gr. 0.005 di acido ascorbico in 100 cc. di soluzione fisiologica.



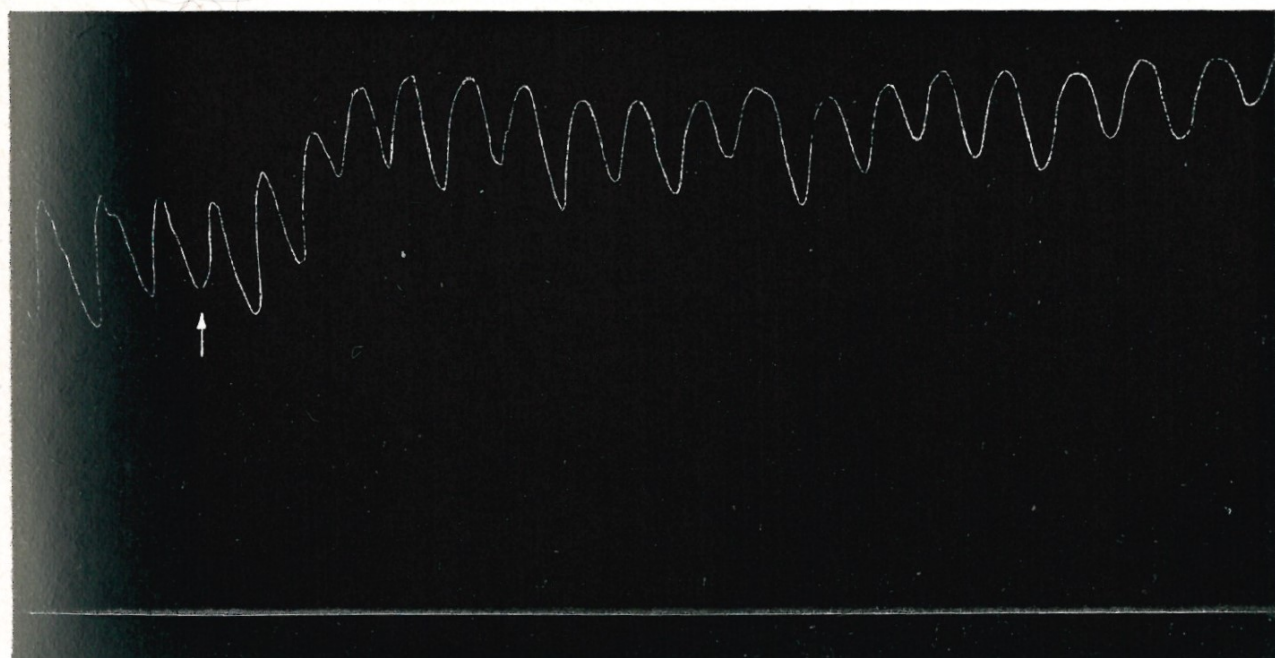
Grafica n. 3 - Utero di ratto in proestro: freccia: gr. 0,012 di acido ascorbico.



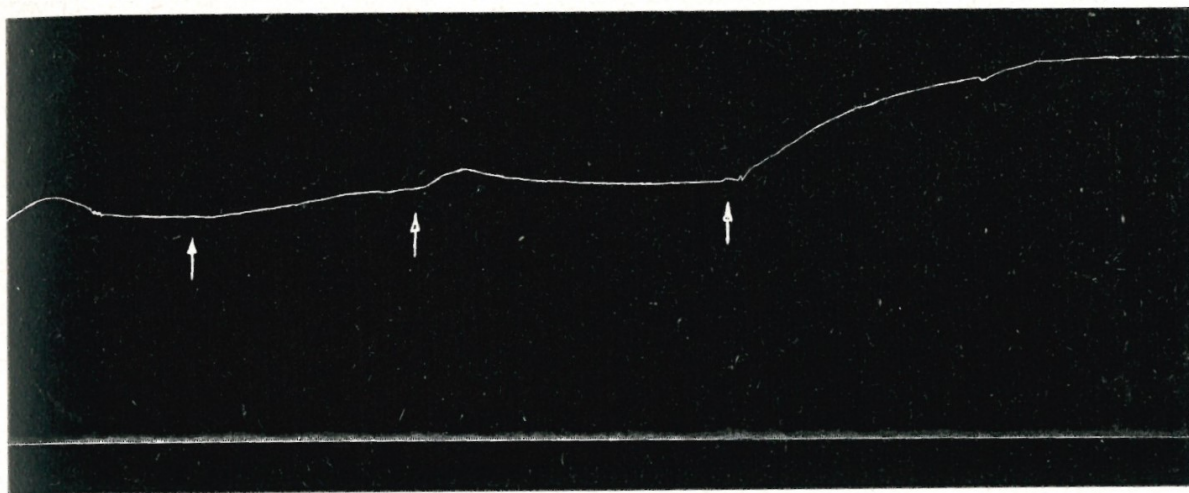
Grafica n. 4 - Utero di ratto in estro: freccia: gr. 0.012 di acido ascorbico.



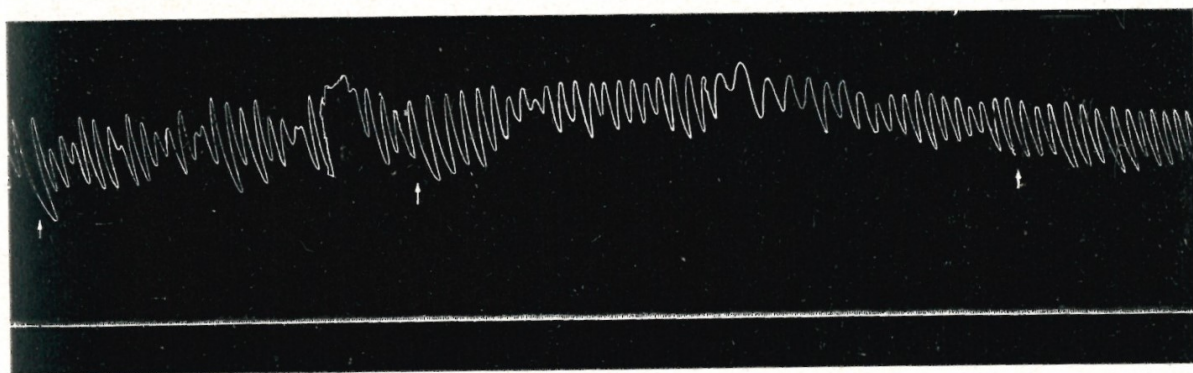
Grafica n. 5 - Utero di ratto in disestro: freccia: gr. 0.012 di acido ascorbico.



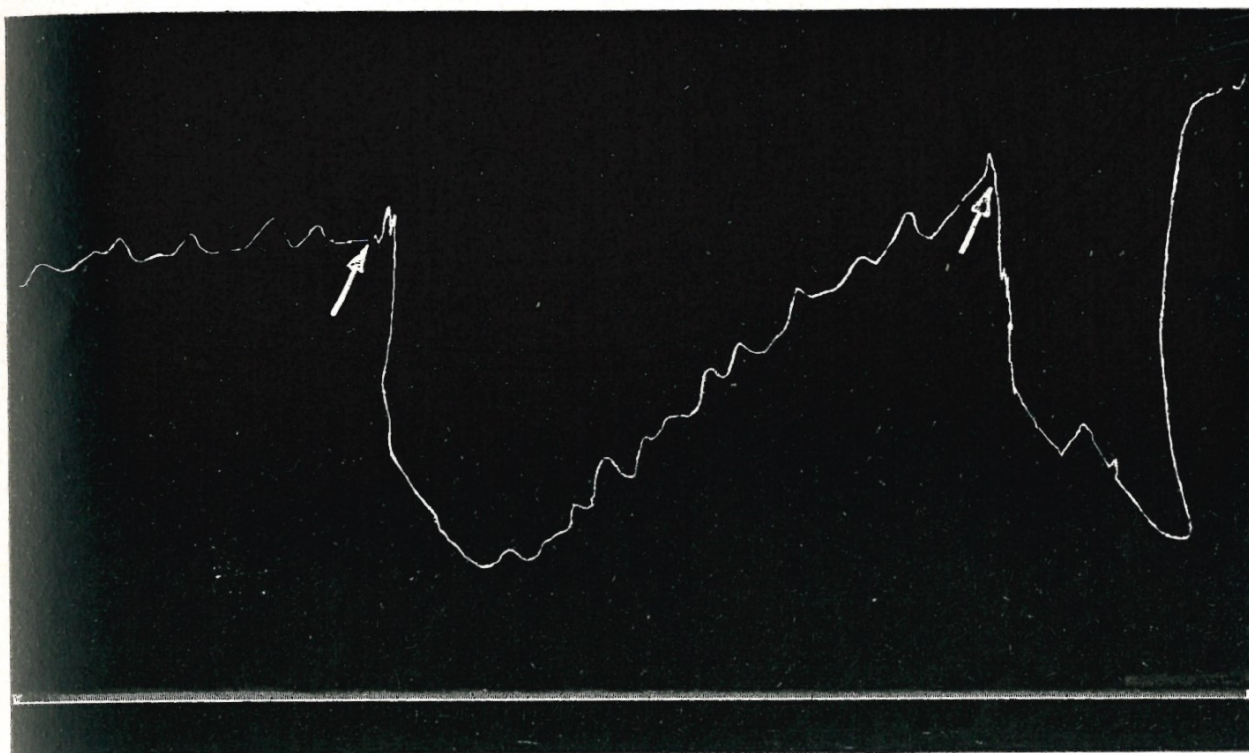
Grafica n. 6 - Utero di ratto in proestro: freccia: gr. 0.012 di acido ascorbico.



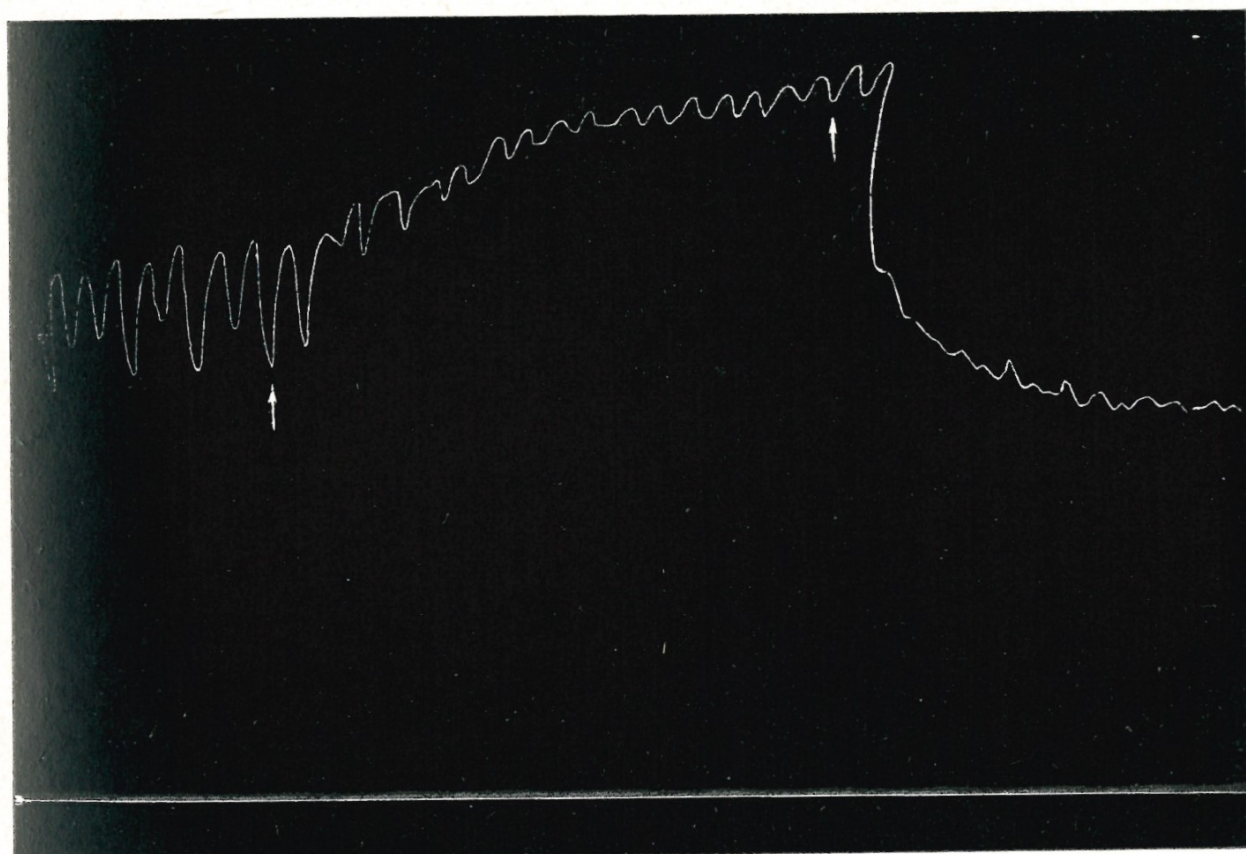
Grafica n. 7 - Utero di cavia: 1^a freccia: soluzione a pH 7,8; 2^a freccia: lavaggio;
3^a freccia gr. 0.012 di acido ascorbico.



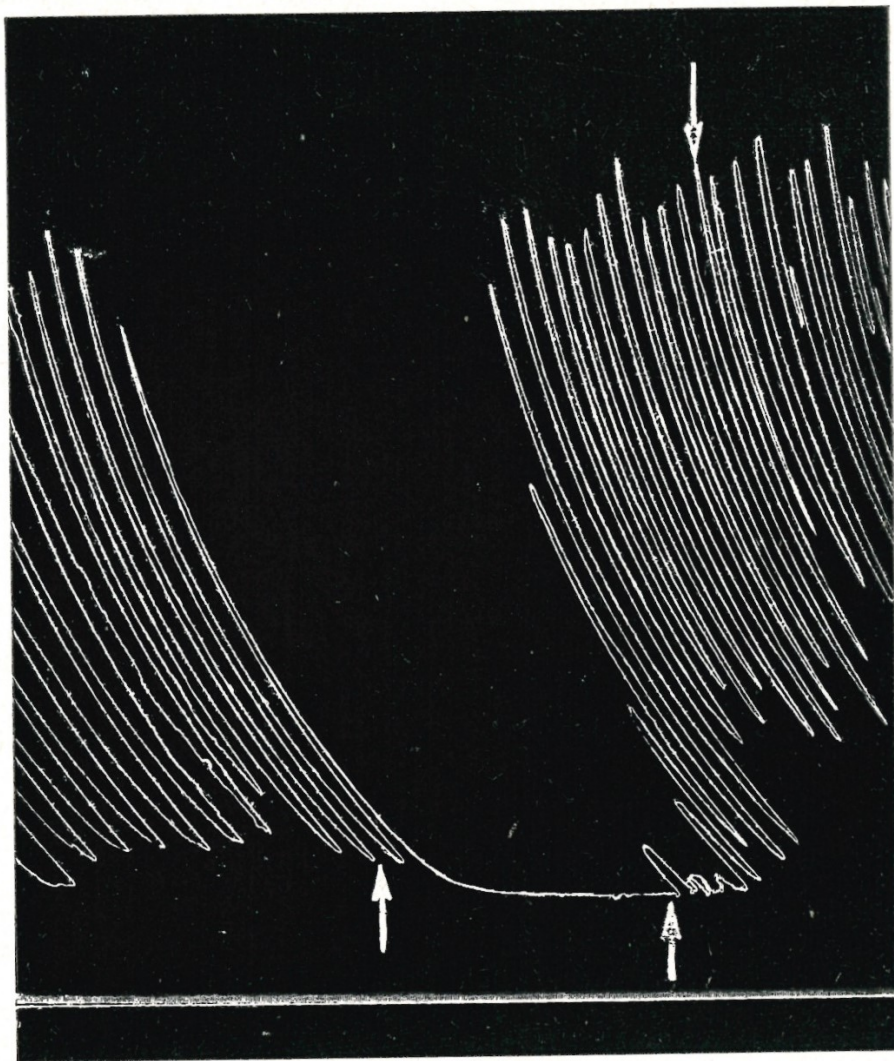
Grafica n. 8 - Utero di ratto: 1^a freccia soluzione a pH 7,8; 2^a dopo lavaggio ripetuto, gr. 0.012 di
acido ascorbico; 3^a soluzione a pH 7,8.



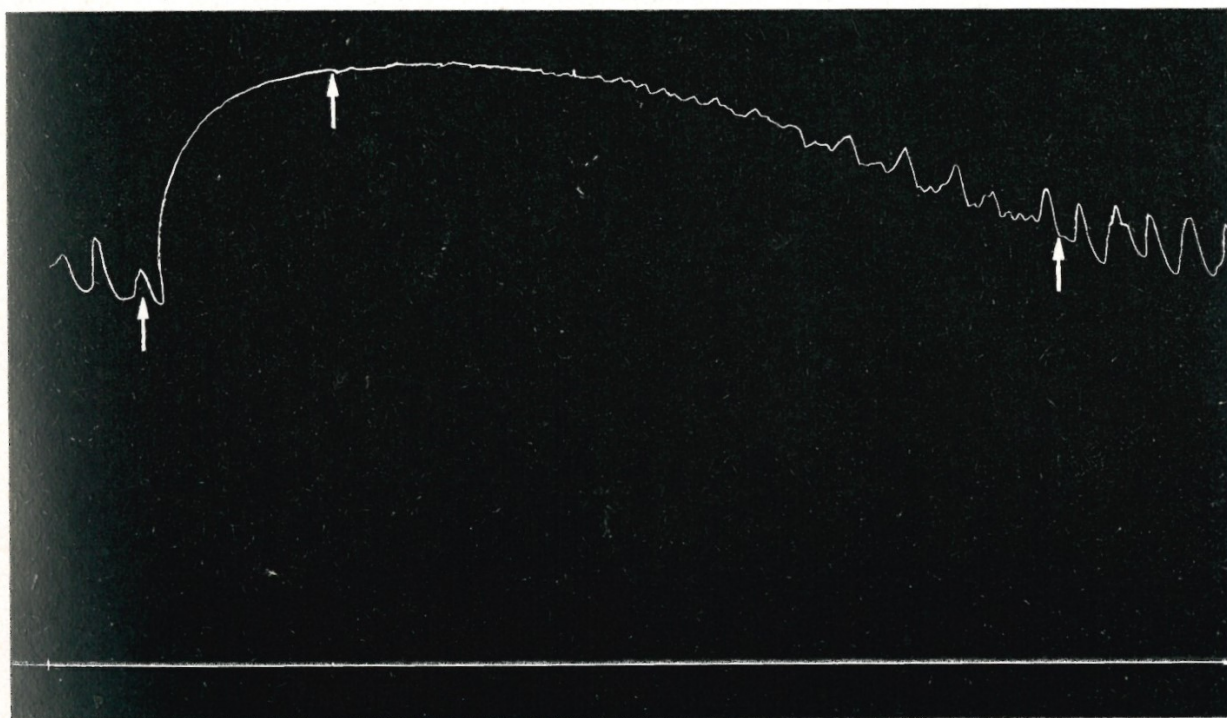
Grafica n. 9 - Utero di cavia: 1^a freccia cc. 0.1 di adrenalina 1 ‰; 2^a cc. 0,2 idm.



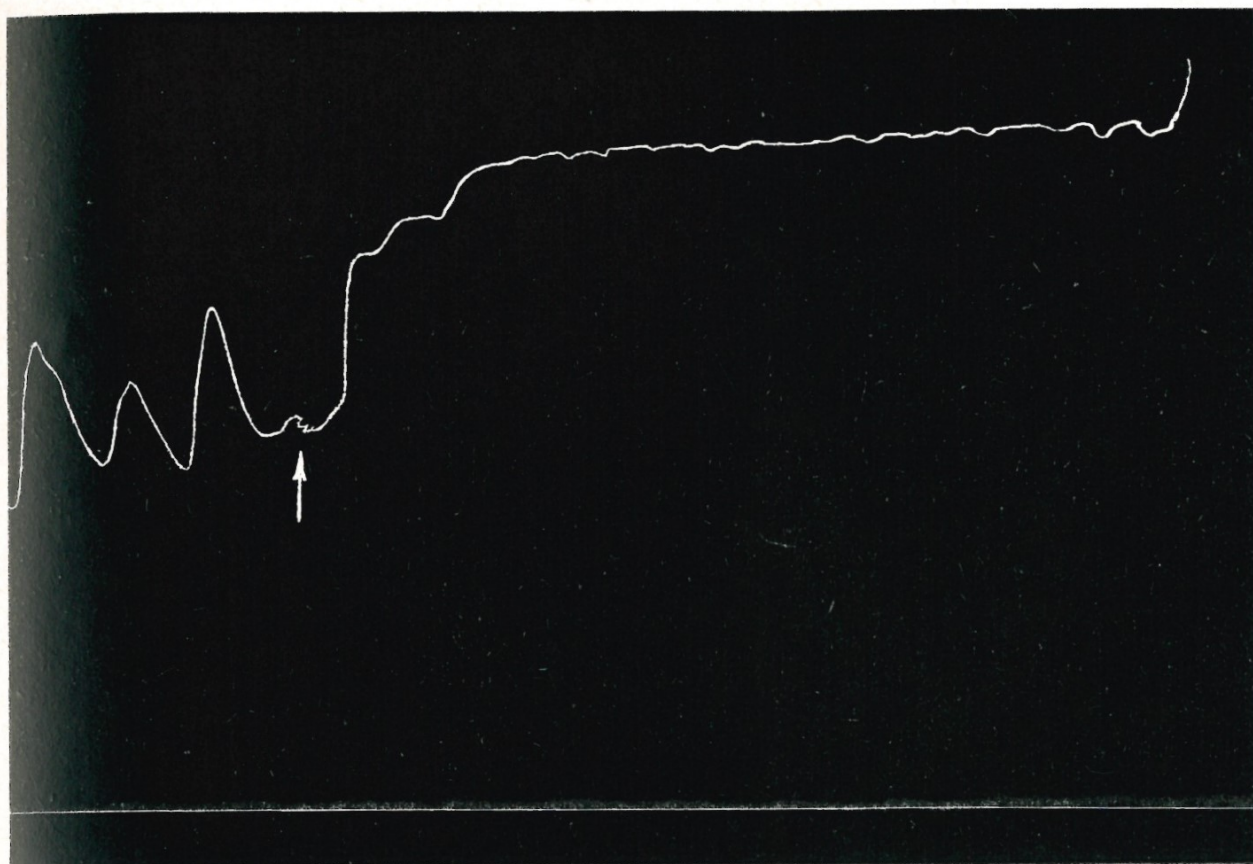
Grafica n. 10 - Utero di ratto: 1^a freccia gr. 0.012 di acido ascorbico; 2^a adrenalina mgr. 0.01.



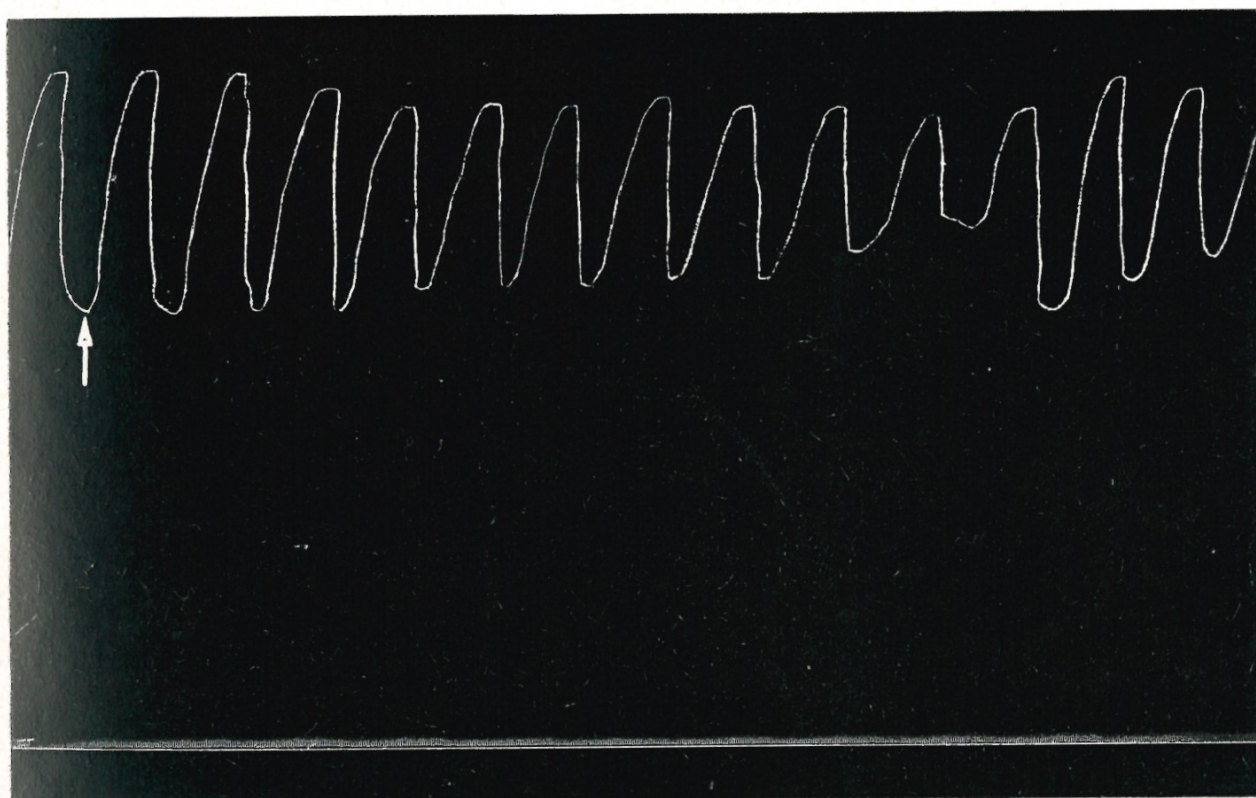
Grafica n. 11 - Utero di ratto: 1^a freccia $\frac{1}{100}$ mgr. di adrenalina: 2^a lavaggio.



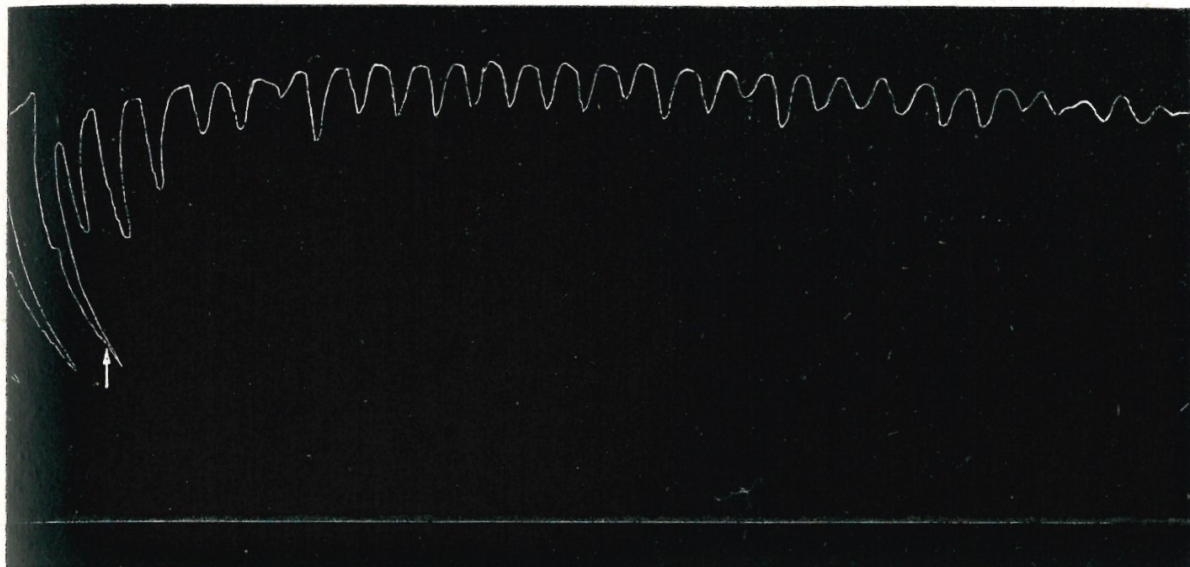
Grafica n. 12 - Utero di cavia: 1^a freccia cc. 0.1 di cloridrato di pilocarpina 1 ‰; 2^a lavaggio; 3^a dopo 13'.



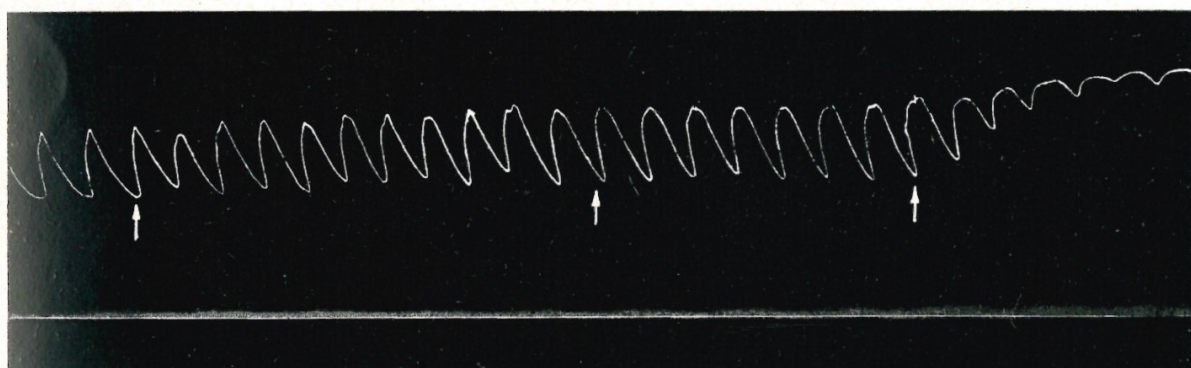
Grafica n. 13 - Utero di cavia: freccia cc. 0.1 di cloridrato di pilocarpina 1 ‰ e acido ascorbico gr. 0.012.



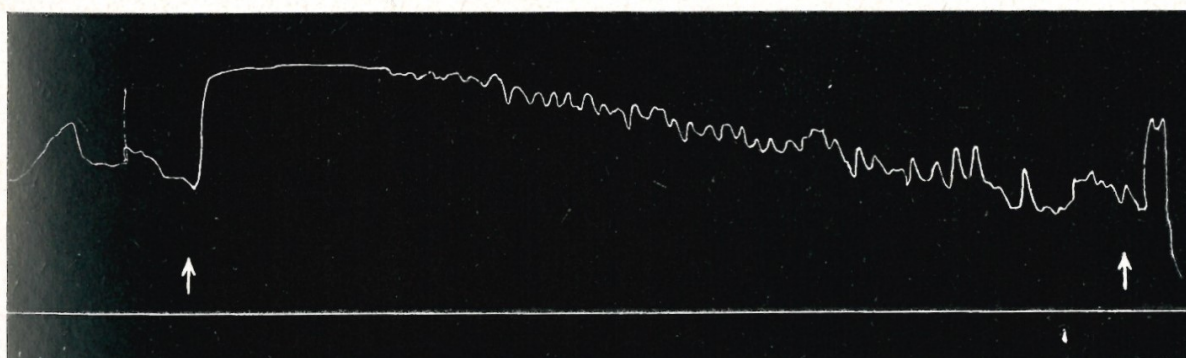
Grafica n. 14 - Utero di ratto: freccia: cc. 0.10 di cloridrato di pilocarpina 1 ‰.



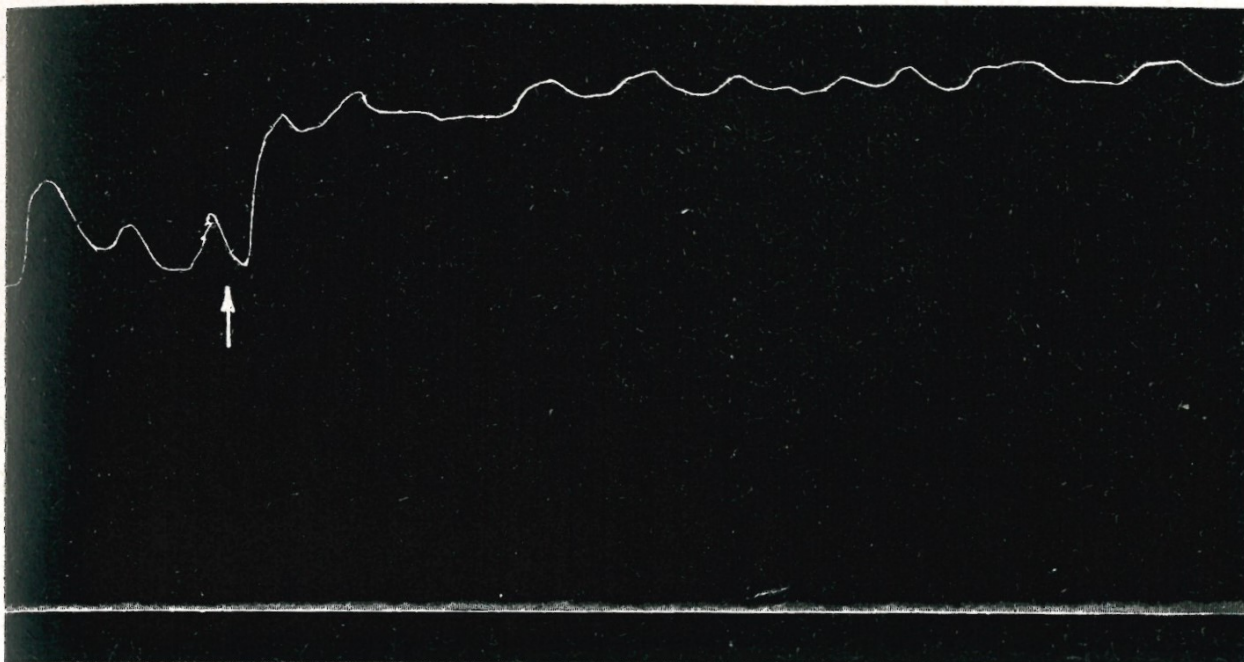
Grafica n. 15 - Utero di ratto: freccia: cloridrato di pilocarpina 1 ‰ cc. 0.10 e acido ascorbico gr. 0.012.



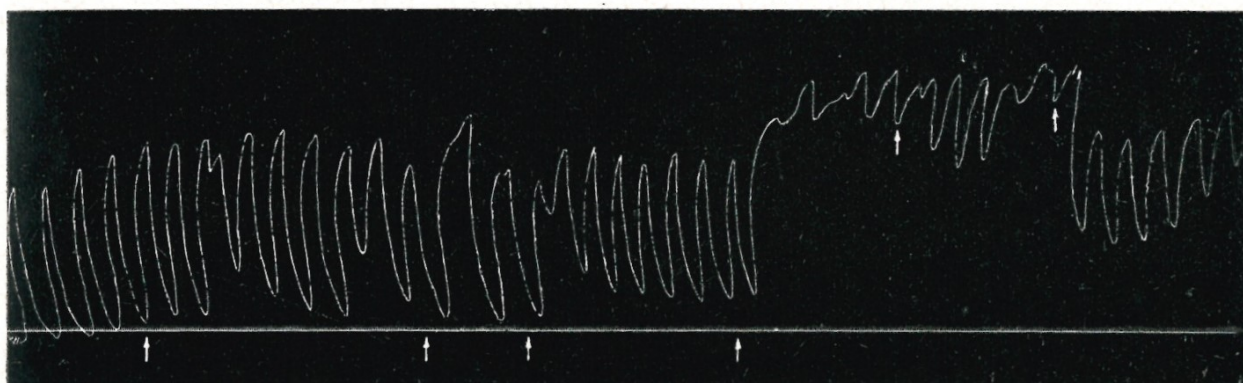
Grafica n. 16 - Utero di ratto: 1^a freccia cloridrato di pilocarpina 1 ‰ cc. 0.10; 2^a idm;
3^a acido ascorbico gr. 0.012.



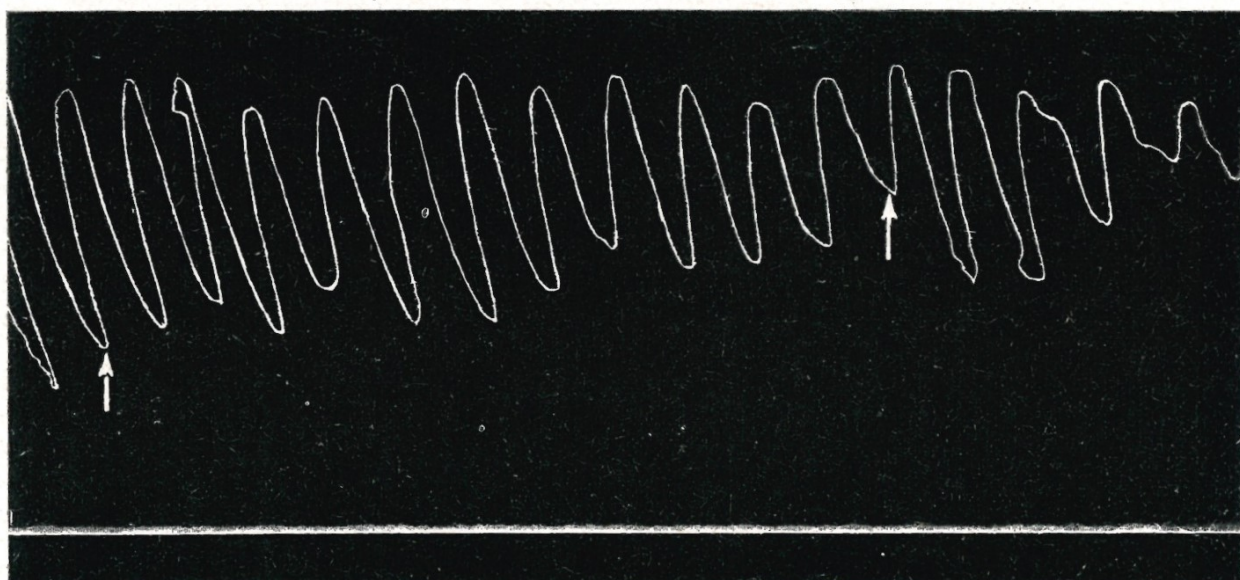
Grafica n. 17 - Utero di cavia: 1^a freccia cloruro di acetilcolina 1:10000 cc. 1; 2^a lavaggio.



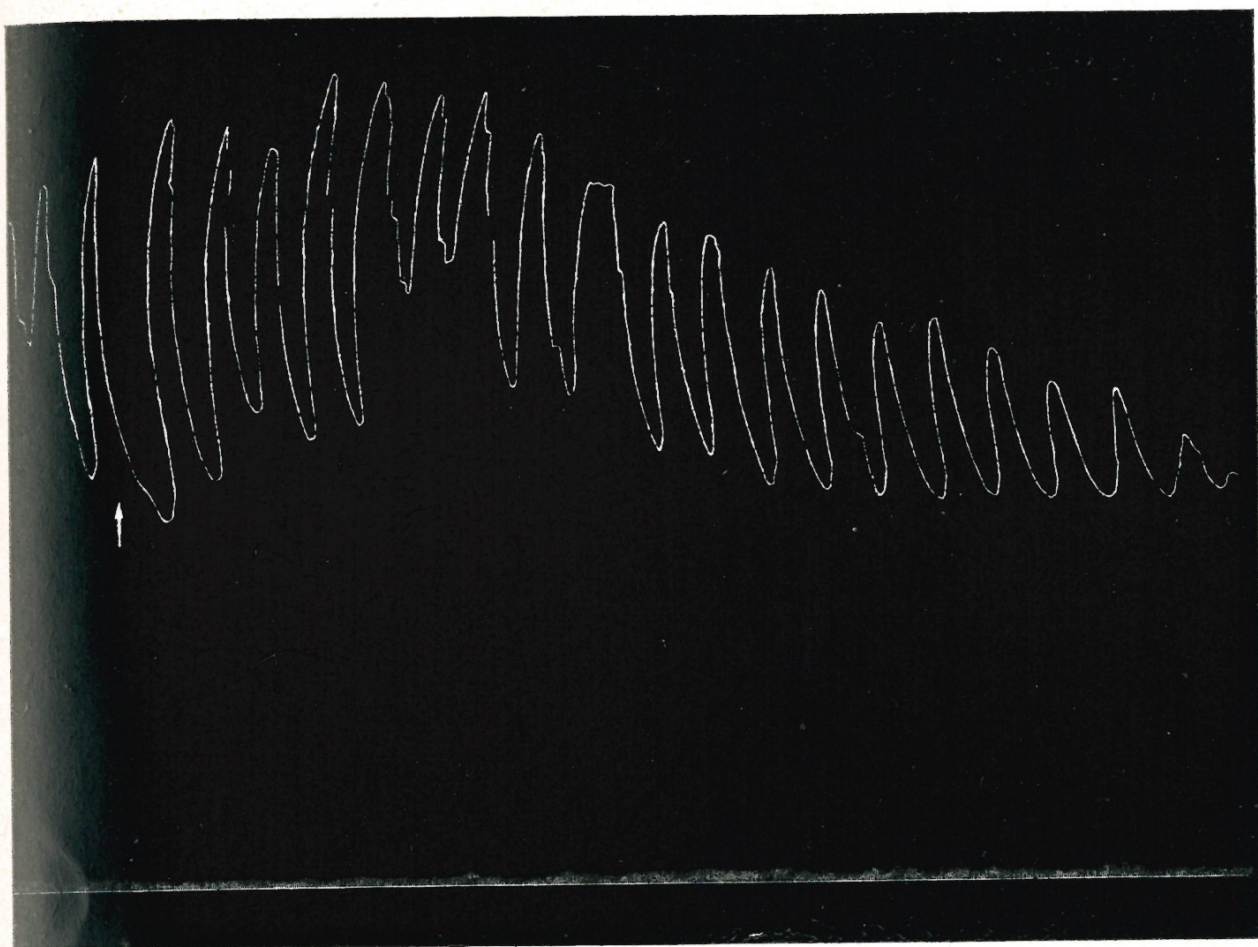
Grafica n. 18 - Utero di cavia: freccia cc. 0.05 di cloruro di acetilcolina 1:10.000 e gr. 0.012 di acido ascorbico.



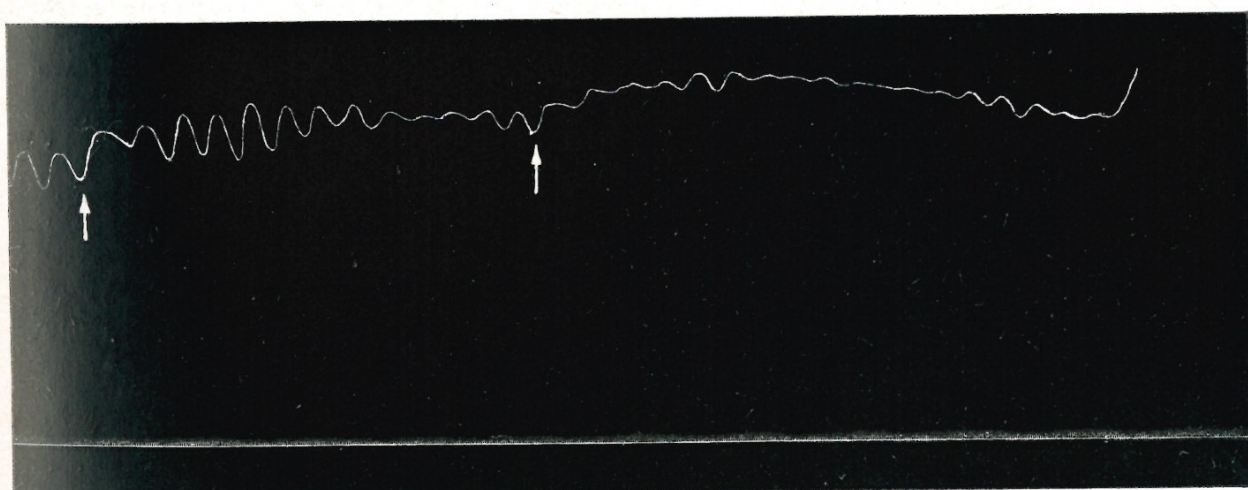
Grafica n. 19 - Utero di ratto: 1^a freccia cc. 0.1 di cloruro di acetilcolina 1:10000 e acido ascorbico gr. 0.012; 2^a lavaggio; 3^a cc. 0.1 di cloruro di acetilcolina 1:10000; 4^a cc. 0.2 idm.; 5^a gr. 0.012 di acido ascorbico; 6^a gr. 0.025 idm.



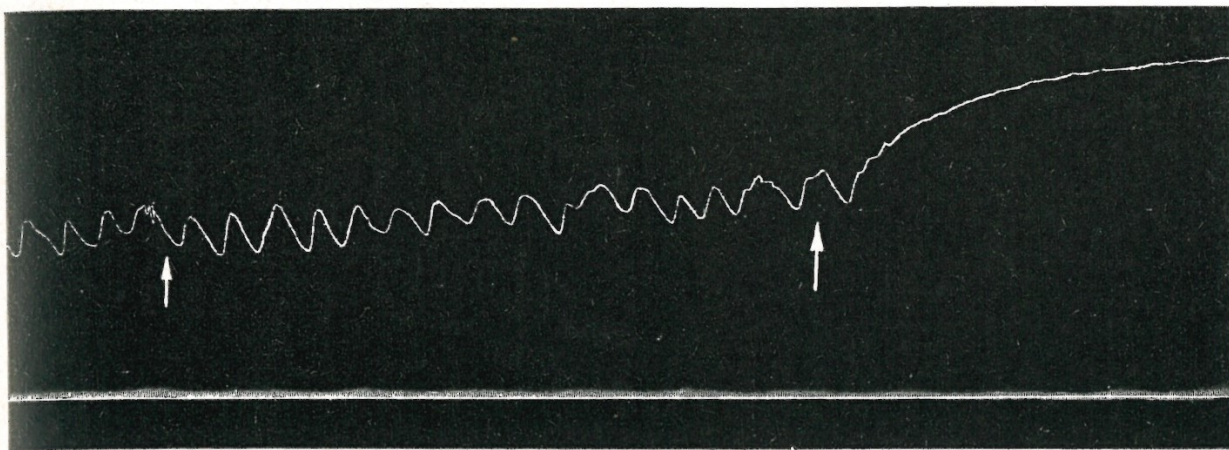
Grafica n. 20 - Utero di ratto: 1^a freccia cc. 0.10 di solfato di eserina 1:10000; 2^a lavaggio.



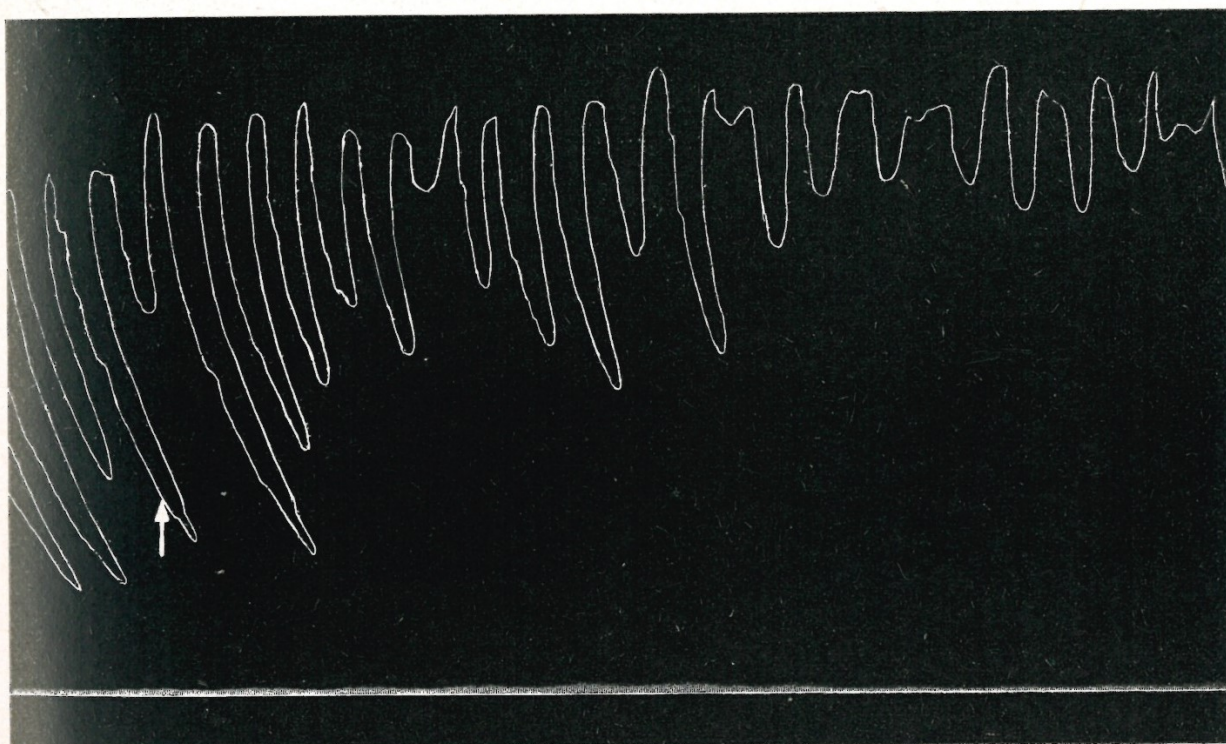
Grafica n. 21 - Utero di ratto: freccia cc. 0.10 di solfato di eserina 1:10000 e gr. 0.012 di acido ascorbico.



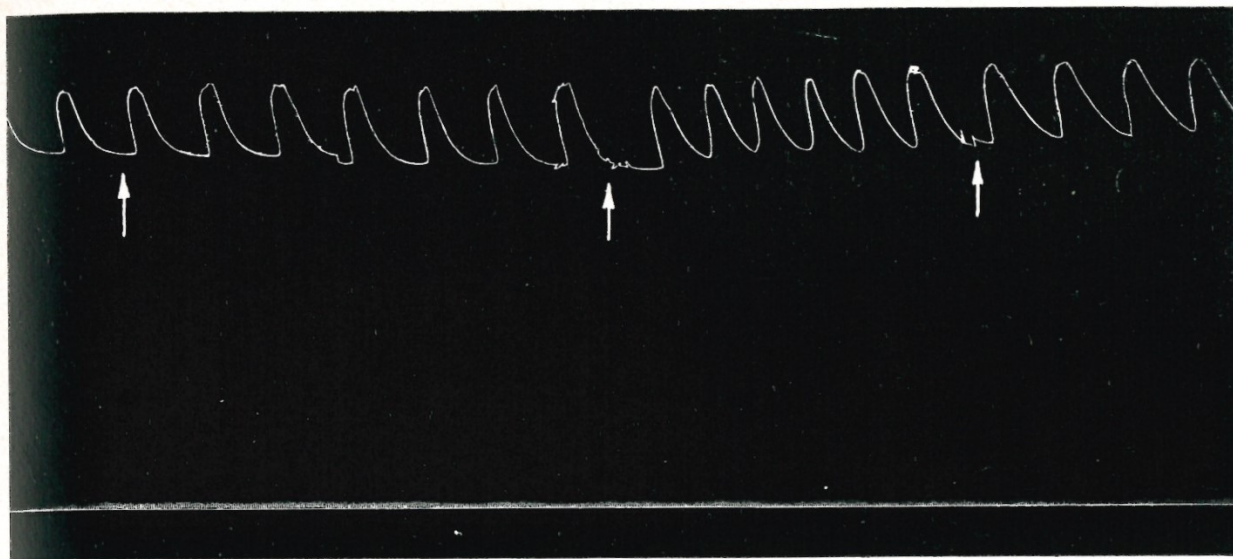
Grafica n. 22 - Utero di ratto: 1ª freccia cc. 0.1 di solfato di eserina 1:10000
2ª-gr. 0.012 di acido ascorbico.



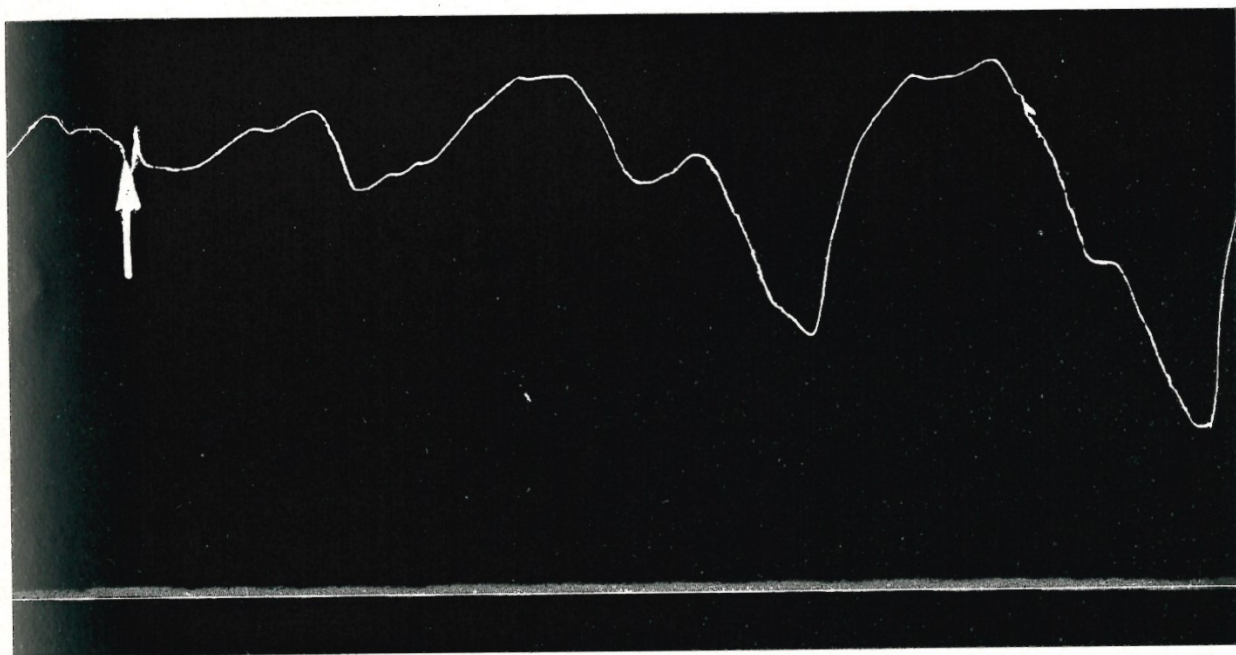
Grafica n. 23 - Utero di cavia: 1^a freccia cc. 1 di solfato di eserina 1:10000; 2^a acido ascorbico gr. 0.012.



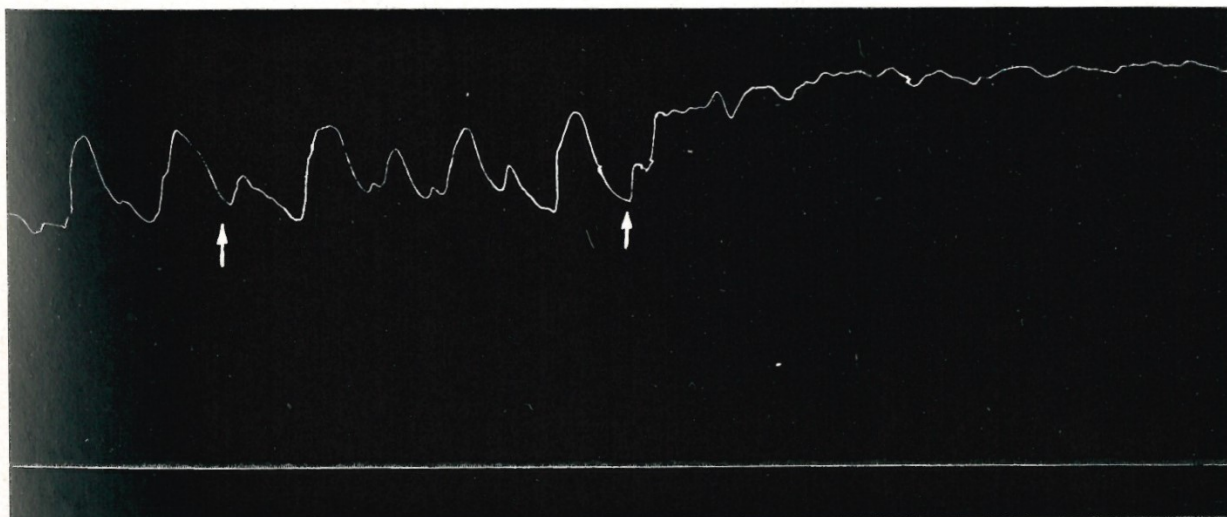
Grafica n. 24 - Utero di ratto: Freccia: 1 mgr. di solfato di atropina.



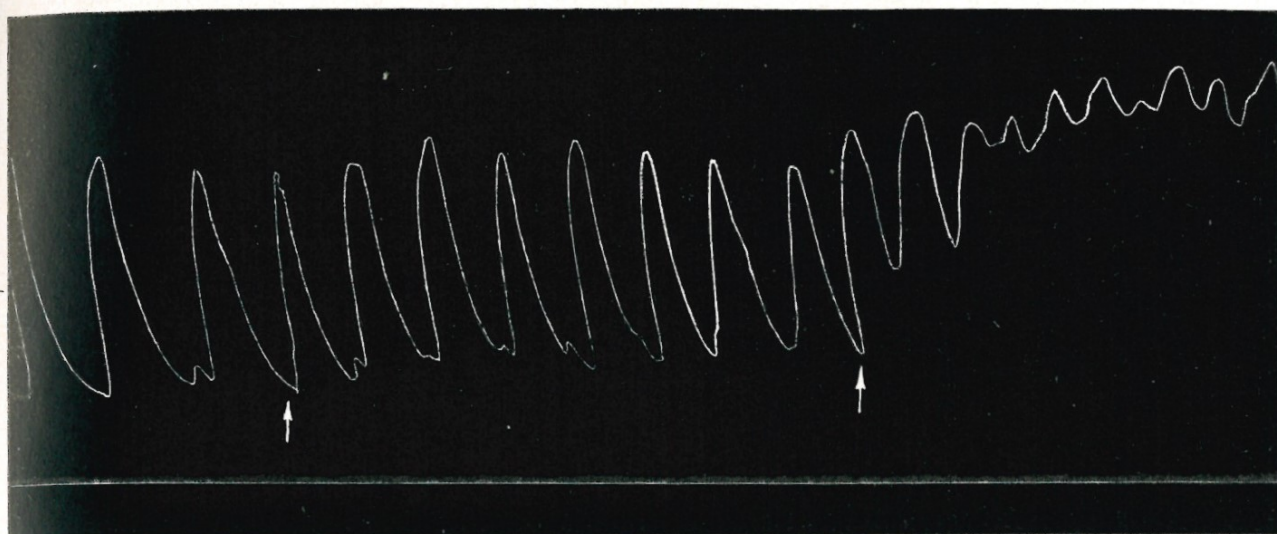
Grafica n. 25 - Utero di ratto - 1^a freccia solfato di atropina mgr. 1; 2^a gr. 0.012 di acido ascorbico; 3^a idm.



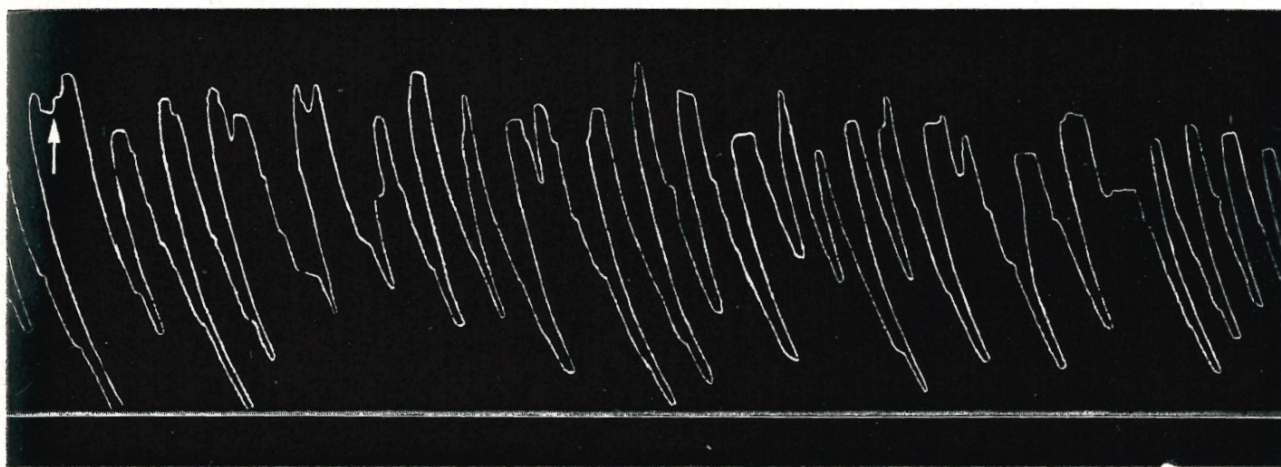
Grafica n. 26 - Utero di cavia: freccia cc. 0.05 di solfato di atropina 1 ‰.



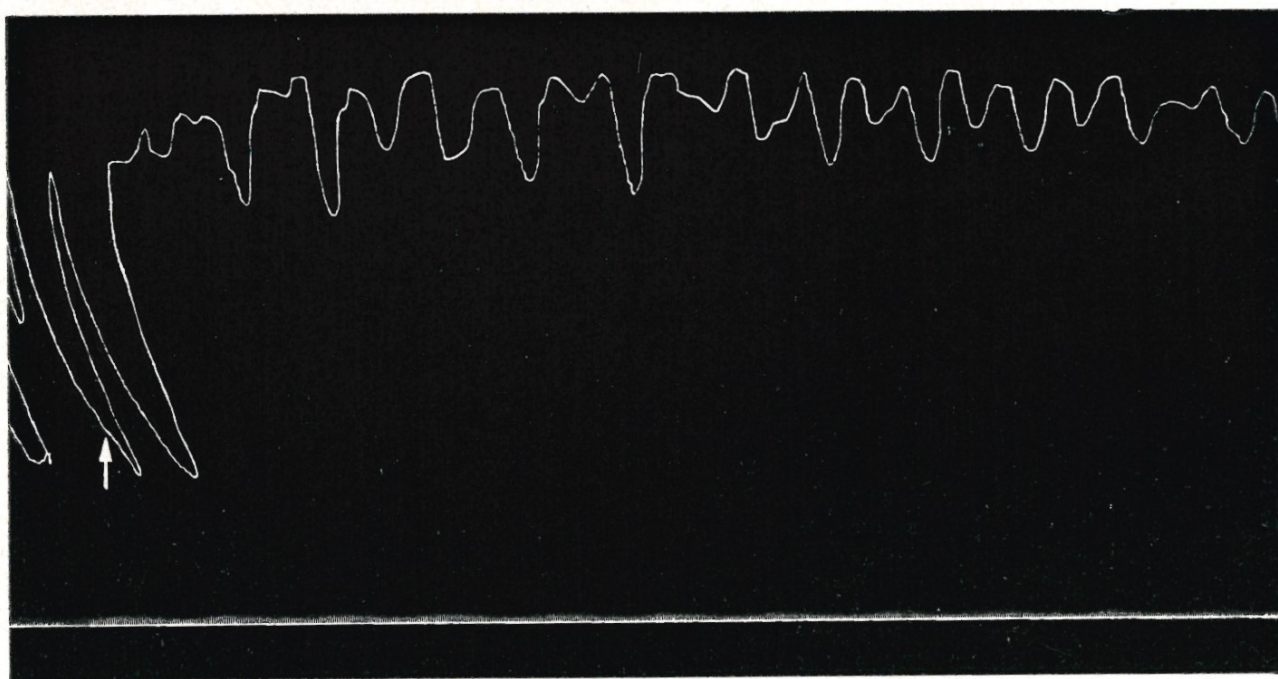
Grafica n. 27 - Utero di cavia: 1^a freccia solfato di atropina mgr. 1; 2^a gr. 0.012 di acido ascorbico.



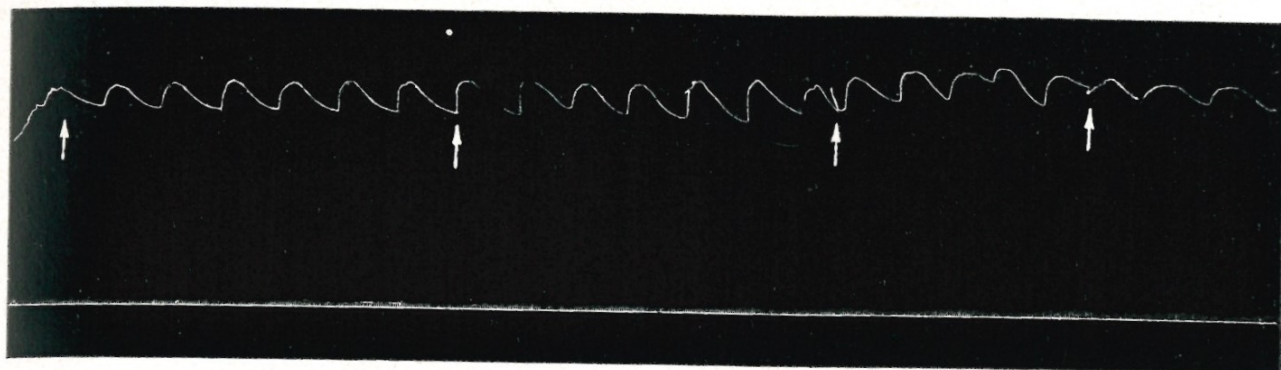
Grafica n. 28 - Utero di cavia: 1^a freccia cc. 0.1 di cloridrato di yohimbina 1 ‰:
2^a gr. 0.012 di acido ascorbico.



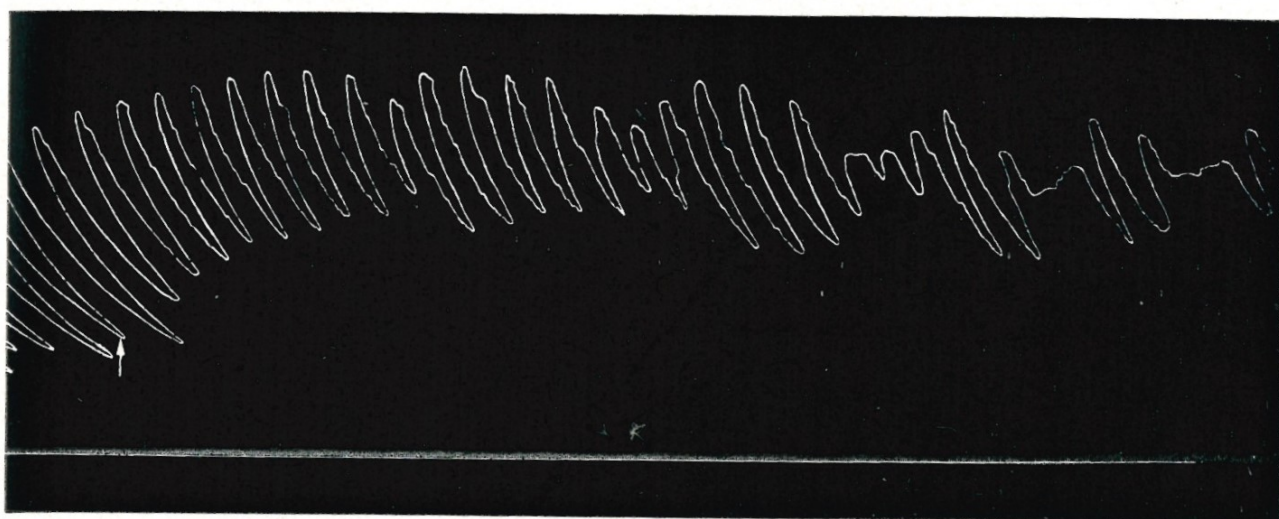
Grafica n. 29 - Utero di ratto: freccia mgr. 0.1 di cloridrato di yohimbina.



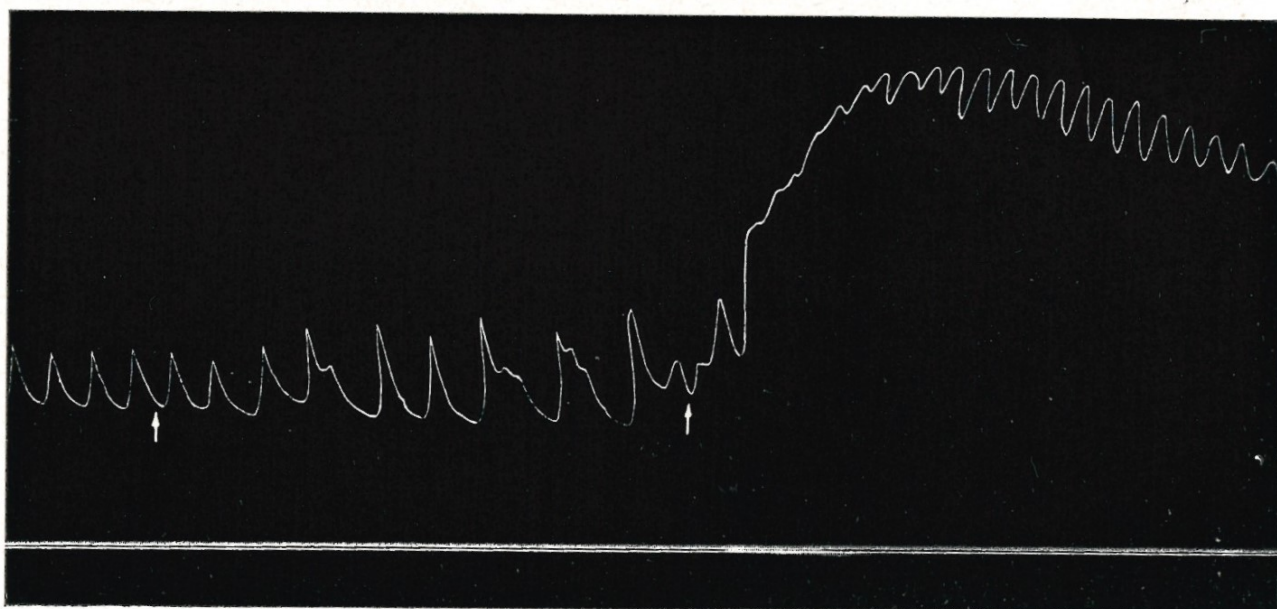
Grafica n. 30 - Utero di ratto: freccia mgr. 0.1 di cloridrato di yohimbina e gr. 0.012 di acido ascorbico.



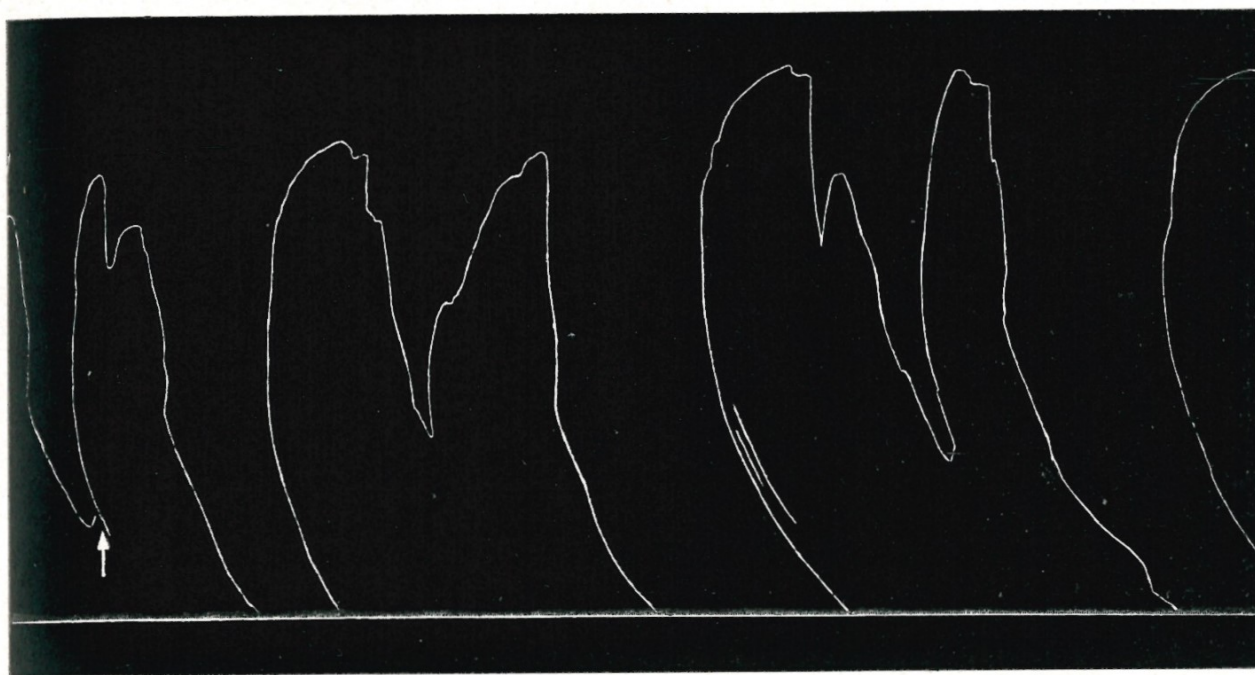
Grafica n. 31 - Utero di ratto: 1^a freccia mgr. 0.1 di cloridrato di yohimbina; 2^a idm.;
3^a gr. 0.006 di acido ascorbico; 4^a gr. 0.012 idm.



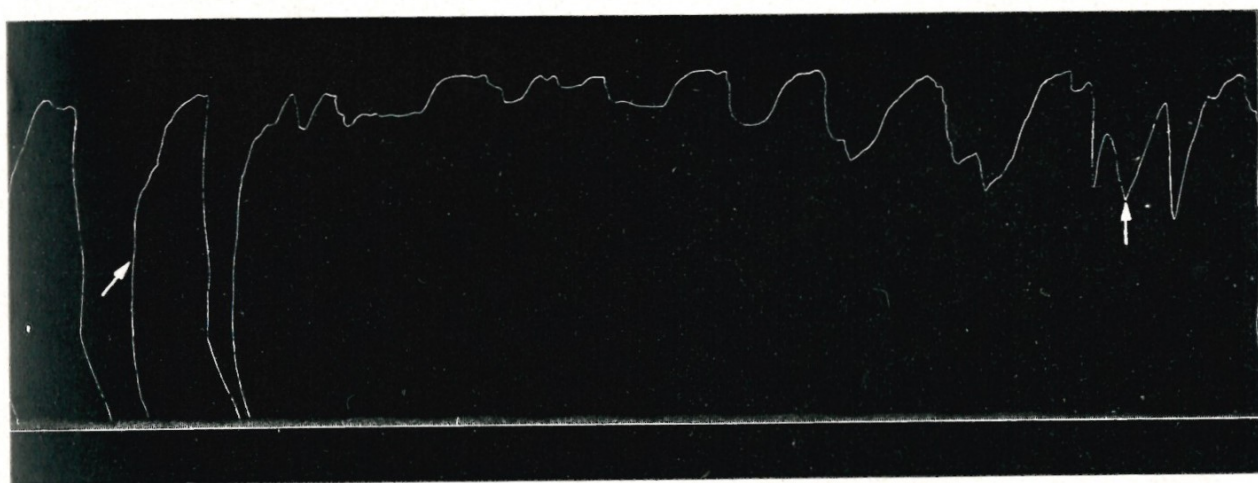
Grafica n. 32 - Utero di ratto: freccia: nicotina mgr. 0.001 e acido ascorbico gr. 0.012.



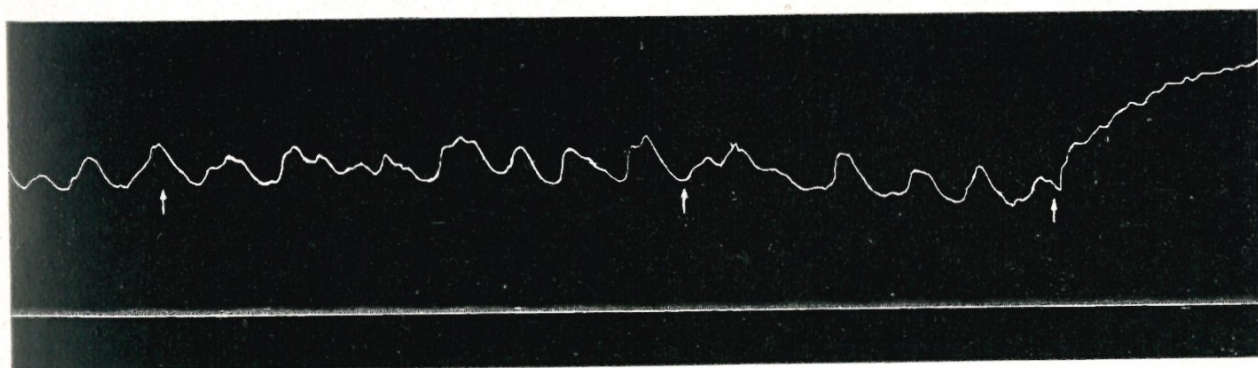
Grafica n. 33 - Utero di ratto: 1^a freccia cc. 0.10 nicotina 1:5000; 2^a gr. 0.012 di acido ascorbico.



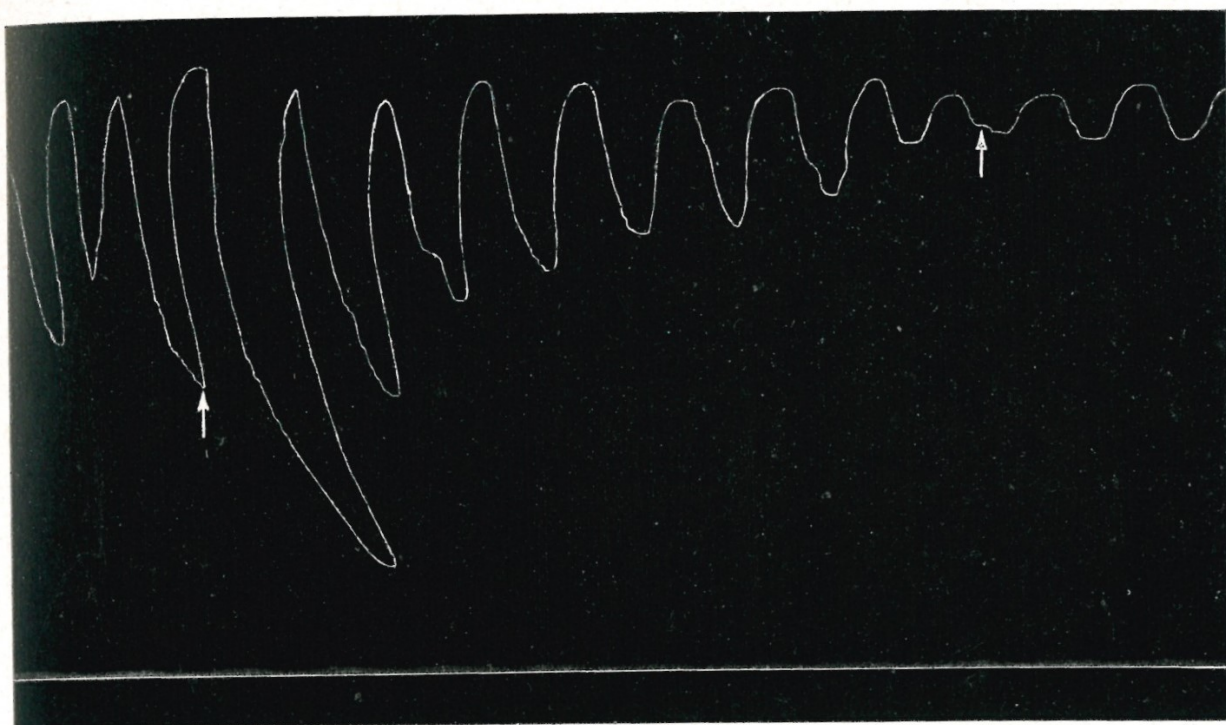
Grafica n. 34 - Utero di cavia: freccia: cc. 0.05 di nicotina 1 ‰.



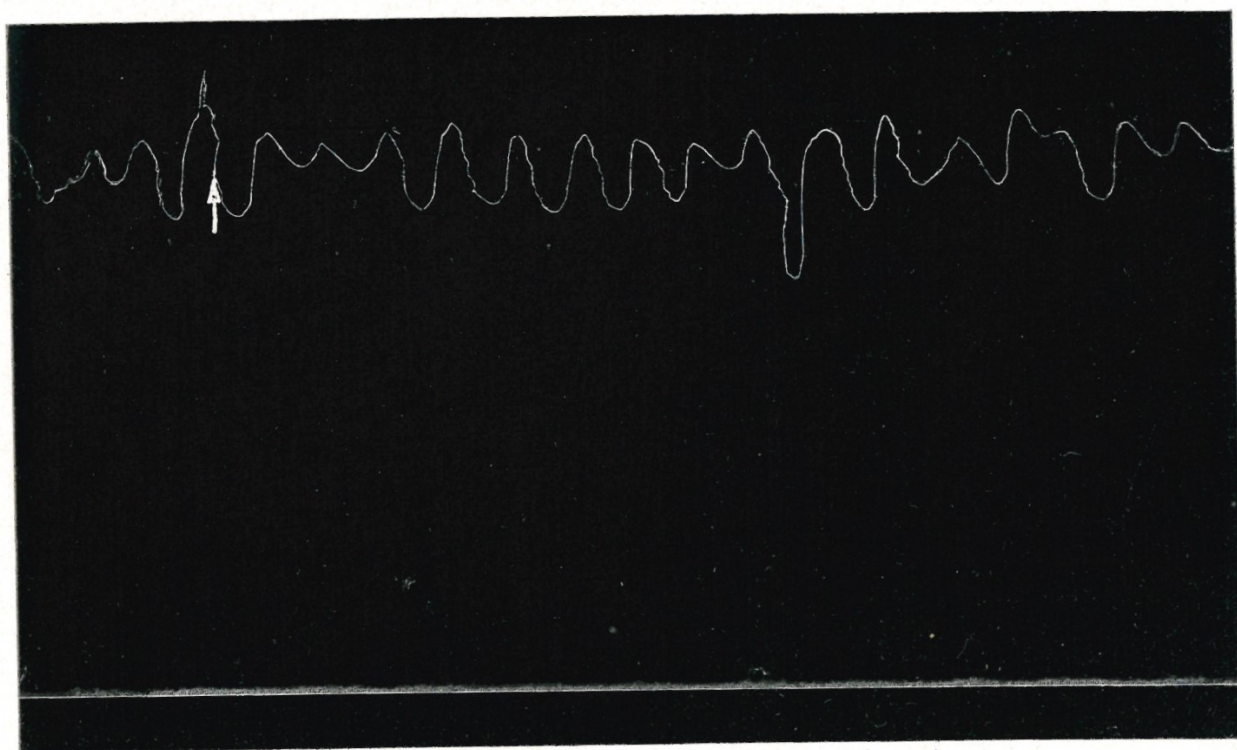
Grafica n. 35 - Utero di cavia: 1^a freccia; acido ascorbico gr. 0.025 e nicotina mgr. 0.01.



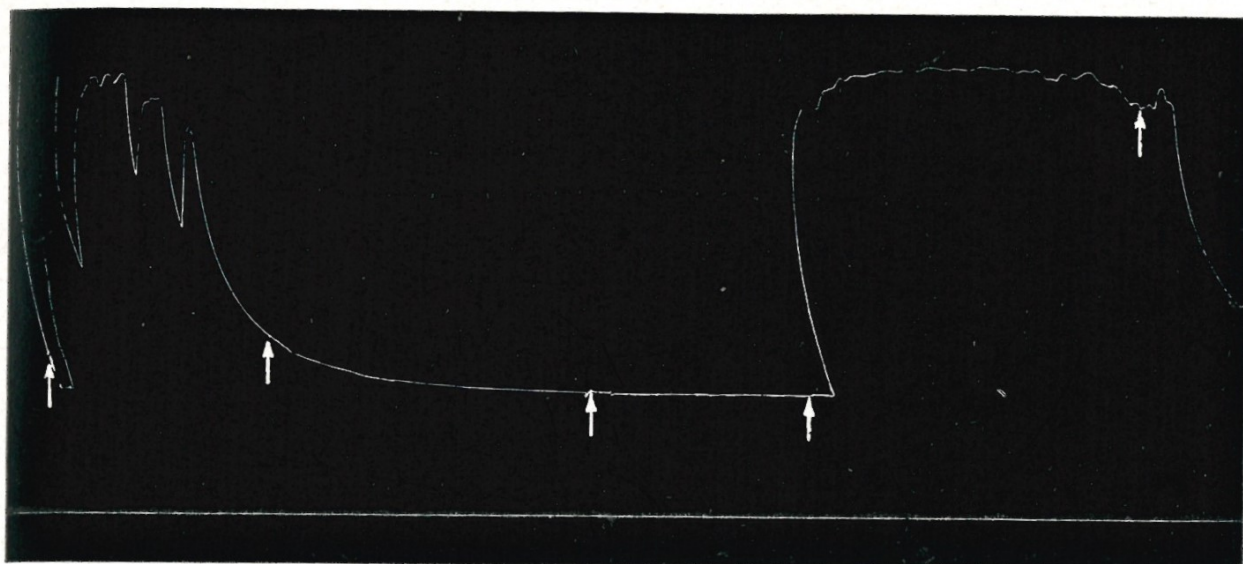
Grafica n. 36 - Utero di cavia: 1^a freccia cc. 0.10 di veratrina 1:1000; 2^a cc. 0.10 idm.;
3^a gr. 0.012 di acido ascorbico.



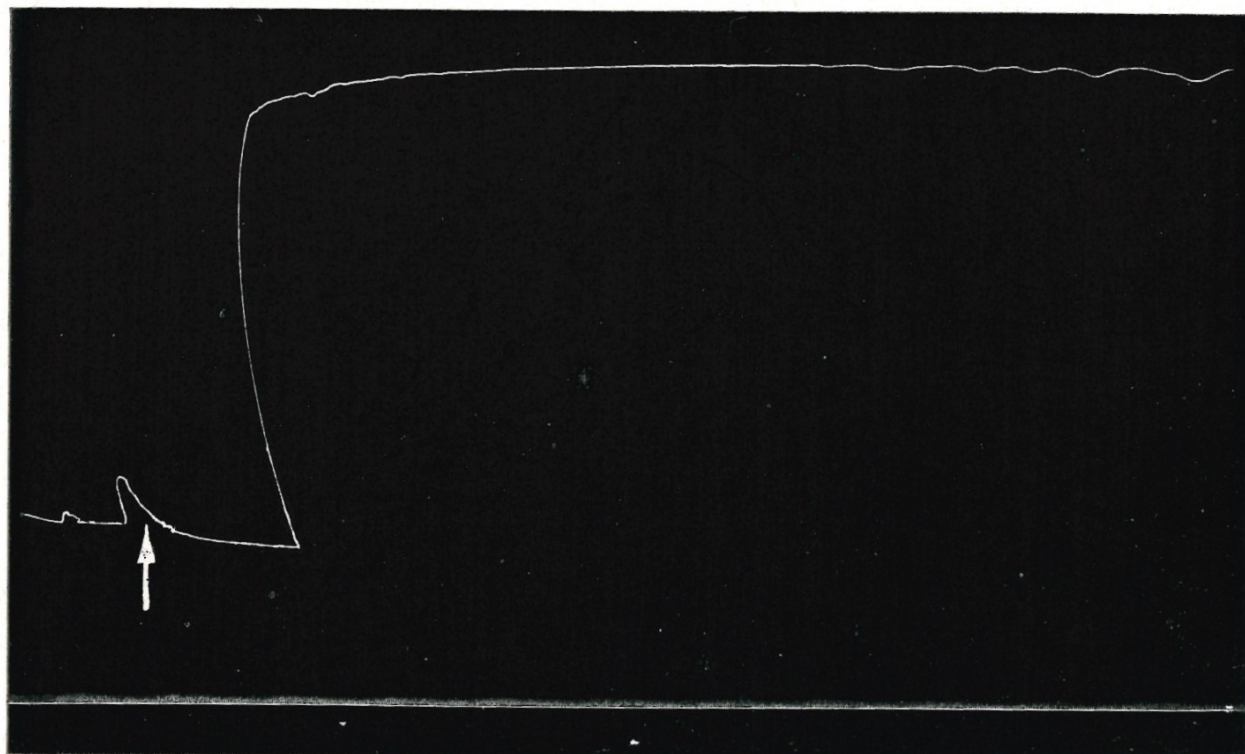
Grafica n. 37 - Utero di ratto: 1^a freccia cc. 0'05 di veratrina 1:500 e gr. 0.012 di acido ascorbico.



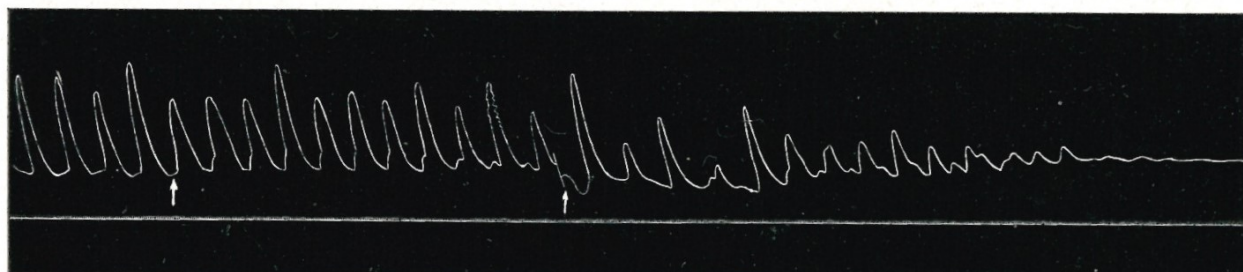
Grafica n. 38 - Utero di ratto: freccia: cc. 0.05 di veratrina 1:500.



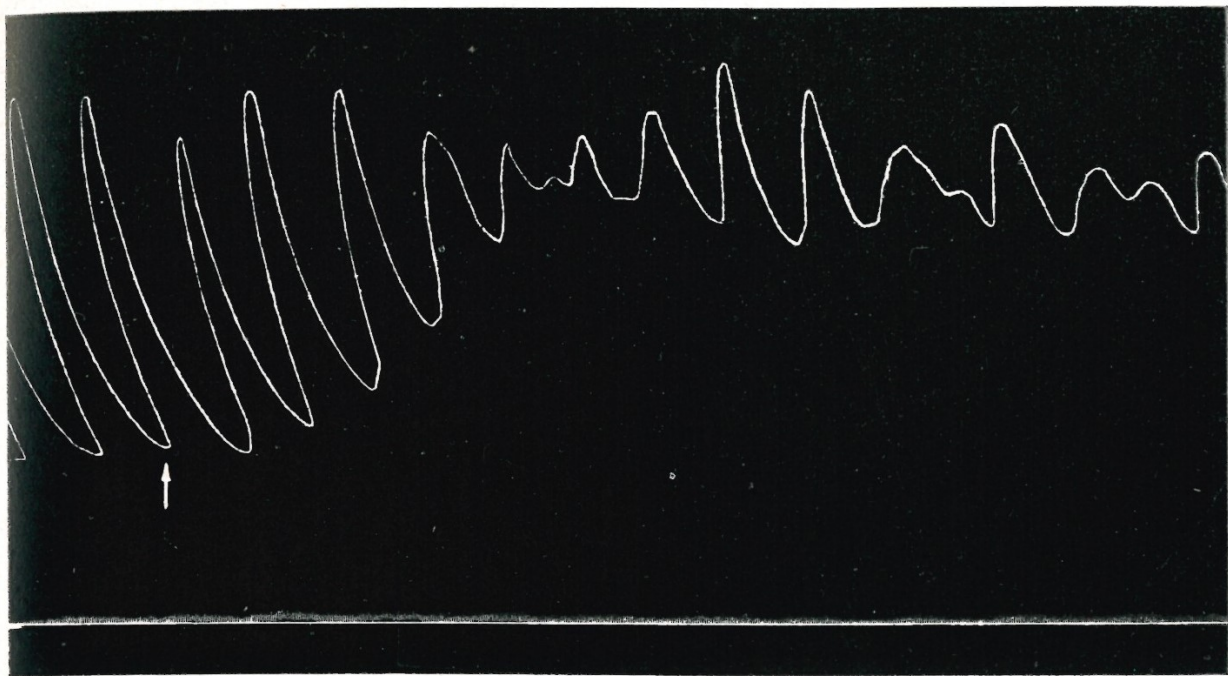
Grafica n. 39 - Utero di cavia: 1^a freccia 1 cc. di apocodeina 1‰; 2^a 1 cc. idm; 3^a cc. 0.5 idm; 4^a lavaggio; 5^a adrenalina 1‰ cc. 0.3.



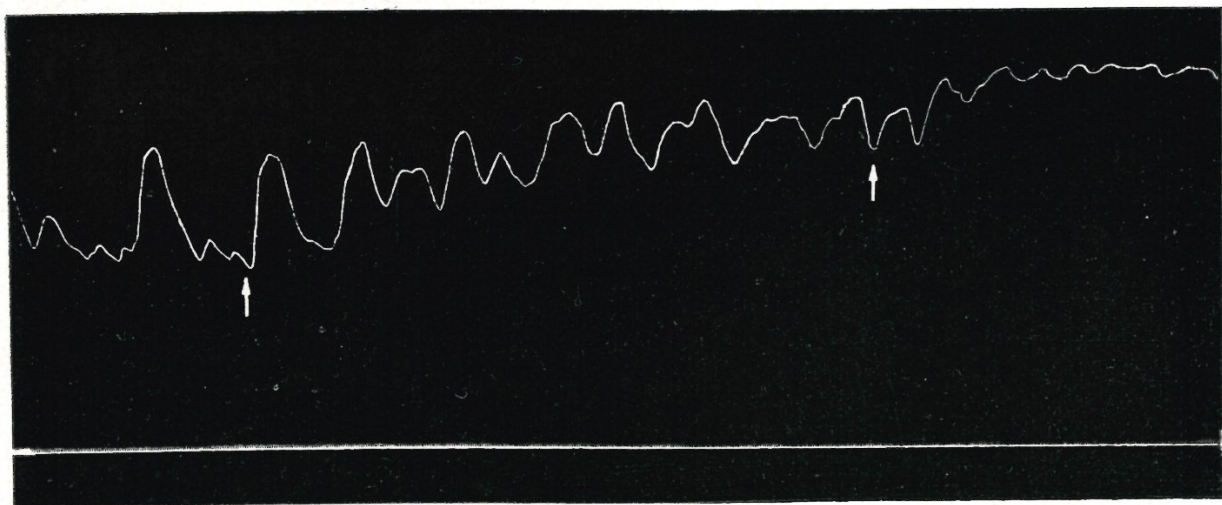
Grafica n. 40 - Utero di cavia: freccia apocodeina 1‰ cc. 0.05 e acido ascorbico gr. 0.025.



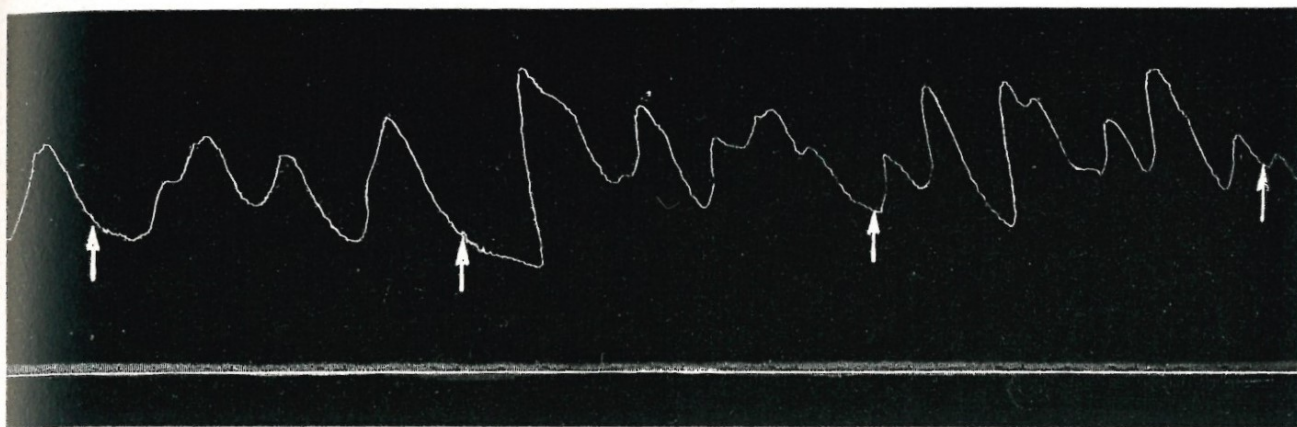
Grafica n. 41 - Utero di ratto: 1^a freccia cc. 0.1 di apocodeina 1‰; 2^a acido ascorbico gr. 0.012.



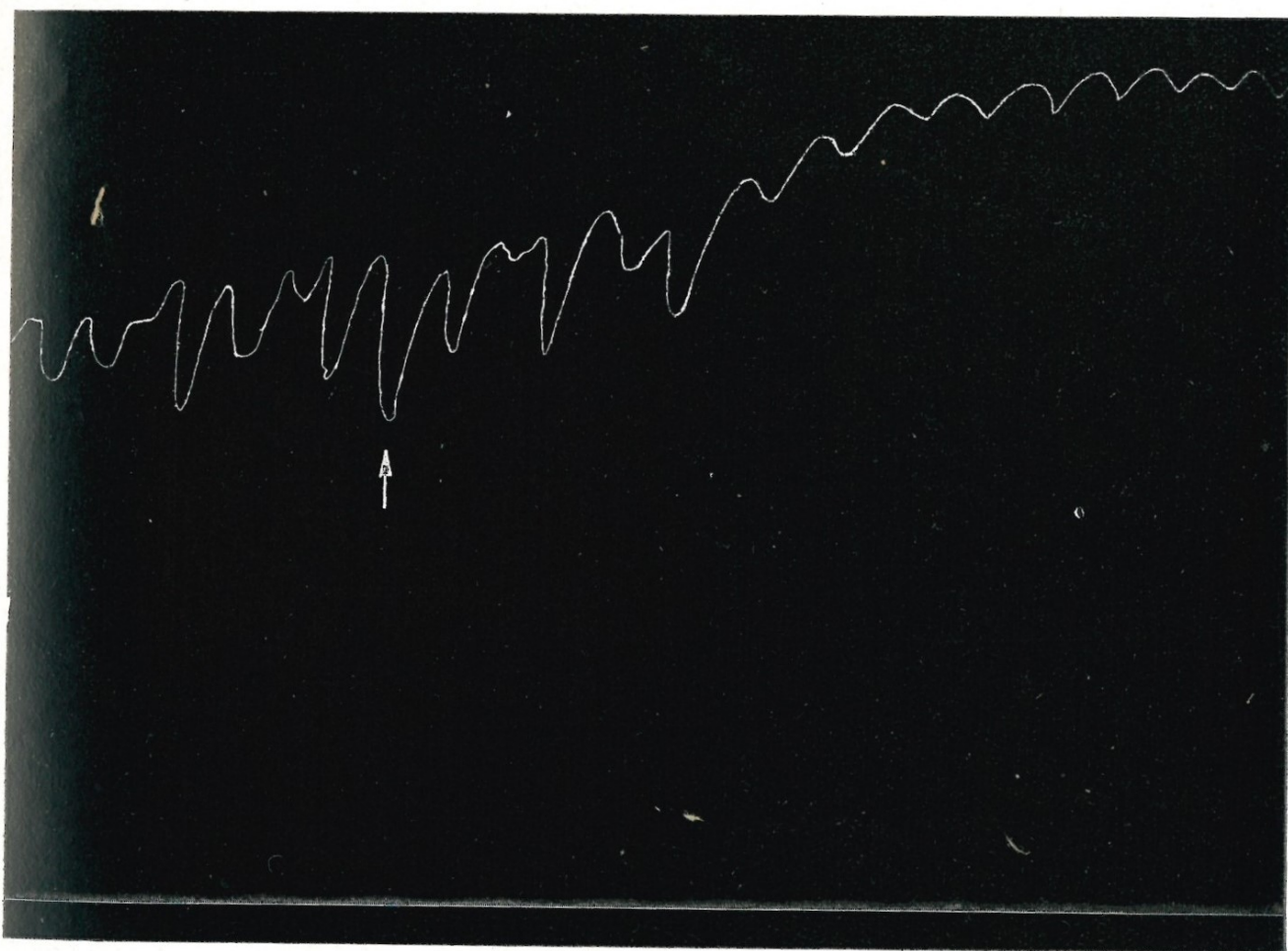
Grafica n. 42 - Utero di ratto: freccia: apocodeina 1‰ cc. 0.1 e acido ascorbico gr. 0.012.



Grafica n. 43 - Utero di cavia: 1^a freccia mgr. 0.0125 di tartrato di ergotamina;
2^a gr. 0.012 di acido ascorbico.



Grafica n. 44 - Utero di cavia: 1^a freccia mgr. 0.012 di tartrato di ergotamina
2^a mgr. 0.04; 3^a dopo 3'; 4^a dopo 6'.



Grafica n. 45 - Utero di ratto: freccia mgr. 0.025 di tartrato di ergotamina più gr. 0.012 di acido ascorbico.

N. 83. — Cavia di gr. 220. L'utero si contrae normalmente; si ripetono gli esperimenti precedenti invertendo l'ordine con uguale risultato.

N. 84. — Cavia di gr. 310. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; cc. 0,05 di nicotina 1:5000 provocano diminuzione di tono, aumento di ampiezza e diminuzione di frequenza delle contrazioni uterine. Dopo lavaggio ripetuto, gr. 0,025 di acido ascorbico esercitano la nota azione; uguale effetto si osserva per aggiunta contemporanea alla soluzione fisiologica, dopo lavaggio ripetuto a congrua distanza di tempo, di nicotina, cc. 0,05 di soluzione 1:5000, e di gr. 0,025 di acido ascorbico. Anche in questo caso compaiono precocemente, dopo la contrazione massimale, le contrazioni ritmiche di intensità crescente, che si inscrivono sulla curva miografica discendente.

VERATRINA.

N. 85. — Cavia di gr. 530. L'utero si contrae normalmente; cc. 0,10 di veratrina 1:1000, aggiunti per 2 volte alla soluzione fisiologica, non hanno modificato l'attività dell'utero, sul quale poi gr. 0,012 di acido ascorbico esercitano la nota azione (Graf. 36).

N. 86. — Cavia di gr. 310. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; cc. 0,05 di veratrina 1:500 provocano aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine. Dopo lavaggio ripetuto l'utero riprende la sua normale attività; allora una seconda applicazione di veratrina riproduce i fatti descritti. L'attività uterina, dopo nuovi lavaggi con soluzione fisiologica, ritorna normale. L'acido ascorbico infine alla dose di gr. 0,012 in 100 cc. di soluzione fisiologica provoca contrazione massimale dell'utero.

N. 87. — Cavia di gr. 272. L'utero si contrae normalmente; gr. 0,012 di acido ascorbico e cc. 0,10 di veratrina alla soluzione di 1:1000 in 100 cc. di soluzione fisiologica, provocano contrazione massimale per oltre 50' dell'utero, che si rilascia temporaneamente per azione dell'adrenalina 1:1000 aggiunta ripetutamente alla soluzione fisiologica alla dose di cc. 0,30.

N. 88. — Ratto di gr. 155. L'utero si contrae normalmente; gr. 0,012 di acido ascorbico e cc. 0,05 di veratrina 1:500, aggiunti alla soluzione fisiologica, provocano l'azione descritta per la Vitamina C. e cioè note-

vole aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche (Graf. 37).

N. 89. — Ratto di gr. 125. Si osservano normali contrazioni uterine che non si modificano per aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,05 di vetratrina 1:500 (Graf. 38).

APOCODEINA.

N. 90. — Cavia di gr. 236. L'utero ha ampie contrazioni ritmiche. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 1 di apocodeina 1:1000 non modifica l'attività dell'utero. Dopo ripetuti lavaggi e congrua distanza di tempo, l'aggiunta contemporanea di cc. 0,05 di apocodeina 1% e di gr. 0,025 di acido ascorbico è seguita dalla nota azione della Vitamina (Graf. 39-40).

N. 91. — Cavia di gr. 237. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; l'aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,05 di apocodeina 1% e di gr. 0,012 di acido ascorbico ha provocato aumento di tono dell'utero e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine, che non hanno avuto interruzioni.

N. 92. — Ratto di gr. 123. L'utero ha normali contrazioni ritmiche. L'apocodeina alla dose di cc. 1 di una soluzione 1:100 provoca aumento duraturo di tono e diminuzione di ampiezza delle singole contrazioni.

N. 93. — Ratto di gr. 123. L'utero si contrae normalmente. L'aggiunta di 1 cc. di apocodeina 1:1000 alla soluzione fisiologica riduce molto l'intensità delle contrazioni uterine. La successiva aggiunta di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca netta diminuzione di tono.

N. 94. — Ratto di gr. 145. L'utero ha normali contrazioni ritmiche che si riducono di ampiezza, senza variazioni di tono, per aggiunta alla soluzione fisiologica di cc. 0,1 di una soluzione di apocodeina 1:100. La riduzione persiste fino alla scomparsa delle contrazioni sempre senza notevoli variazioni di tono, anche dopo l'aggiunta di gr. 0,012 di acido ascorbico (Graf. 41).

N. 95. — Ratto di gr. 145. Il corno uterino in esperimento ha evidenti contrazioni ritmiche. All'aggiunta contemporanea di gr. 0,012 di acido ascorbico e di cc. 0,1 di apocodeina 1:100 seguono un aumento

notevole di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine (Grafico 42).

ERGOTAMINA.

N. 96. — Cavia di gr. 393. L'utero si contrae normalmente; mgr. 0,012 di ergotamina alla soluzione di mgr. 50 in 100 cc. provoca aumento graduale di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine ritmiche; gr. 0,012 di acido ascorbico, aggiunti successivamente alla soluzione, rendono rapidamente più intenso il fenomeno (Graf. 43).

N. 97. — Cavia di gr. 393. L'utero si contrae normalmente e sottoposto agli stessi esperimenti del precedente, risponde in modo uguale (Graf. 44).

N. 98. — Cavia di gr. 325. L'utero ha ampie contrazioni ritmiche; cc. 0,10 di una soluzione di ergotamina 1 : 20.000 provoca aumento di tono; successivamente, dopo ripetuto lavaggio, cc. 0,1 della detta soluzione più gr. 0,025 di acido ascorbico provocano contrazione massimale dell'utero, che dura oltre 12'.

N. 99. — Utero di ratto di gr. 280. Ha normali ampie contrazioni ritmiche, mgr. 0,01 di ergotamina provocano aumento di tono di breve durata e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine.

N. 100. — Ratto di gr. 127. L'utero ha normali contrazioni ritmiche; mgr. 0,025 di ergotamina, aggiunti alla soluzione fisiologica, provocano notevole aumento di tono e riduzione di ampiezza delle singole contrazioni uterine; il fenomeno si accentua notevolmente per successiva aggiunta di acido ascorbico, gr. 0,012.

N. 101. — Ratto di gr. 157. L'utero ha contrazioni ritmiche normali non molto escursive. Si ripete l'esperimento precedente con uguale risultato.

N. 102. — Ratto di gr. 157. L'utero si contrae normalmente. Si ripete l'esperimento precedente con eguale risultato.

N. 103. — Ratto di gr. 127. L'aggiunta contemporanea di mgr. 0,025 di ergotamina e di gr. 0,012 di acido ascorbico provoca notevole aumento di tono dell'utero e riduzione di ampiezza delle singole contrazioni ritmiche (Graf. 45).

5

N. 104. — Ratto di gr. 122. L'utero si contrae normalmente; gr. 0,00002 di ergotamina provocano contrazione massimale duratura dell'utero.

N. 105. — Cavia di gr. 270. L'utero si contrae normalmente; gr. 0,05 di NaCl, aggiunti alla soluzione fisiologica, non modificano l'attività dell'utero.

N. 106. — Cavia di gr. 250. L'utero ha normali contrazioni. Si ripete l'esperimento precedente con gr. 0,012 di cloruro di sodio con uguale risultato.

N. 107. — Ratto di gr. 160. L'utero si contrae normalmente; gr. 0,05 di NaCl non ne modificano l'attività.

N. 108. — Ratto di gr. 150. L'utero si contrae normalmente. Si ripete l'esperimento con gr. 0,012 di NaCl con uguale risultato.

L'esame riassuntivo dei risultati sopra esposti sull'attività svolta dall'acido ascorbico da solo o insieme con le altre sostanze prese in esame, conduce alle seguenti osservazioni: l'acido ascorbico, aggiunto in generale alla soluzione fisiologica alla dose di gr. 0,012 per 100 cc., ha provocato sia nell'utero non gravido di cavia che in quello di ratto o contrazione massimale o notevole aumento di tono e contemporanea diminuzione di ampiezza delle singole contrazioni ritmiche. L'azione è stata in complesso più intensa nelle cavie che nei ratti ed è sembrata indipendente dal ciclo sessuale di questi animali. L'aggiunta del cloruro di sodio, in quantità pari o superiore a quella dell'acido ascorbico, non ha fatto variare la funzione degli uteri in esperimento. L'azione dell'acido ascorbico non è sembrata dipendere dalle variazioni del pH (da 8,4 a 7,8) della soluzione fisiologica, alla quale si aggiungeva la vitamina, perchè una variazione uguale, provocata da adeguata aggiunta di soluzione di HCl al 0,25 %, alla soluzione fisiologica, era inattiva o quasi.

L'adrenalina nell'utero di cavia e di ratto ha provocato diminuzione notevole di tono e arresto delle contrazioni ritmiche; la contemporanea aggiunta di acido ascorbico e di adrenalina alla soluzione fisiologica ha condotto alla successione nel tempo delle azioni delle due sostanze, delle quali la seconda agiva prima.

L'ergotamina ha esercitato sull'utero dei due animali un'azione simile a quella della vitamina, della quale non ha inibito l'azione. Così

anche non ha inibito l'azione dell'acido ascorbico, sull'utero di cavia la johimbina, la quale, da sola, non ha modificato, si può dire, l'attività dell'organo. Nel ratto la soluzione di johimbina all'1:1000, aggiunta in quantità di cc. 0,1 ai 100 cc. della soluzione fisiologica, non ha provocato che lievi aumenti di tono; insieme con la vitamina C non ne ha modificato l'azione; se la vitamina fu aggiunta alla soluzione fisiologica qualche minuto dopo la johimbina, si osservò diminuzione di tono muscolare anzichè aumento.

L'atropina sull'utero di cavia ha provocato aumento di ampiezza e riduzione di frequenza delle contrazioni ritmiche; non ha modificato essenzialmente l'azione dell'acido ascorbico. Anche sull'utero del ratto l'atropina ha agito riducendo la frequenza delle contrazioni ritmiche e facendo aumentare modicamente il tono muscolare. Ha esercitato una certa inibizione sull'attività dell'acido ascorbico, quando ha agito sull'utero prima della vitamina.

L'acetilcolina sull'utero della cavia ha provocato aumento di tono muscolare e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine. L'azione è stata più duratura in presenza di eserina; non vi è stata inibizione dell'attività dell'acido ascorbico ma piuttosto azione sinergica. Per l'utero di ratto è sembrato di poter ravvisare un certo antagonismo funzionale tra l'acetilcolina e l'acido ascorbico nel senso che quest'ultimo, aggiunto alla soluzione fisiologica dopo l'acetilcolina, ha provocato diminuzione di tono e maggiore intensità delle singole contrazioni uterine.

L'eserina ha esercitato sugli uteri dei due animali un'azione moderata, provocando talvolta un modico aumento di tono e modica riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine; ha svolto lieve azione di antagonismo nei confronti dell'acido ascorbico soltanto in qualche esperimento eseguito sull'utero di ratto.

La pilocarpina ha provocato, sia nell'utero isolato di cavia che in quello di ratto, aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni ritmiche uterine; non ha esercitato azione inibitoria nei confronti della vitamina.

Nell'utero di ratto e di cavia la nicotina ha dato origine a diminuzione di tono muscolare, a diminuzione di frequenza e ad aumento di ampiezza delle contrazioni uterine; insieme con l'acido ascorbico ha pro-

vocato, dopo contrazione massimale, dovuta alla vitamina, rapido rilasciamento e ricomparsa delle contrazioni ritmiche.

L'apocodeina non ha esercitato azione evidente sull'utero di cavia isolato nè sull'attività dell'acido ascorbico. Sull'utero di ratto ha provocato riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine; insieme con la vitamina non ne ha inibito l'azione, come ha fatto in una certa misura, se aggiunta qualche minuto prima di essa alla soluzione fisiologica.

La veratrina infine non ha modificato in modo notevole l'attività degli uteri isolati di cavia e di ratto nè ha agito inibitoriamente nei confronti della vitamina C.

Se ora, in base ai risultati di queste ricerche di orientamento, si vuole spiegare il modo di agire dell'acido ascorbico, si può affermare che la vitamina agisce in generale come l'eccitamento del parasimpatico. La azione dell'acido ascorbico si è esercitata in direzione opposta a quella dell'adrenalina e non è stata modificata, nè dall'ergotamina nè, nella cavia, dalla johimbina. L'azione inibitoria che questa sostanza ha in parte esercitato sull'utero di ratto, può essere spiegata, ricordando che la johimbina riduce l'azione della pilocarpina diminuendo, si ritiene, l'eccitabilità e la contrattilità dei muscoli lisci.

L'atropina ha, d'altro canto, inibito l'azione dell'acido ascorbico sull'utero di ratto, ma non della cavia, il che indica che in questo animale l'azione dell'acido ascorbico si esercita efficacemente anche sulla fibra muscolare, rendendola meglio capace di rispondere ad eccitamenti parasimpatici.

Un'azione dell'acido ascorbico sulle cellule gangliari può essere dimostrata dalla differenza di risposta dell'utero di cavia in seguito all'azione della nicotina e di quello di ratto in seguito all'azione della nicotina, e dell'apocodeina.

In accordo con un'azione parasimpatica dell'acido ascorbico si osserva che la pilocarpina agisce sinergicamente alla vitamina sull'utero isolato dei due animali. Sinergismo uguale si è osservato nella cavia anche per l'acetilcolina e per l'eserina, le quali sostanze hanno provocato invece sul ratto una certa inversione dell'attività dell'acido ascorbico.

Questa inversione può essere spiegata, ricordando che l'acetilcolina provocava notevoli aumenti di tono muscolare e contrazione massimale uterina, che non potevano essere modificati dall'acido ascorbico. In que-

ste condizioni l'attitudine dell'acido ascorbico a regolarizzare i processi ossido-riduttivi della fibra muscolare poteva renderla più capace di rispondere temporaneamente a un eventuale eccitamento interno al rilasciamento muscolare, provocato dall'azione intensa dell'acetilcolina.

Concludendo, sembra si possa affermare, in base ai dati su esposti, che l'acido ascorbico esercita la sua azione, agendo prevalentemente sul parasimpatico, oltre che direttamente sul muscolo uterino.

RIASSUNTO

Gli AA. hanno eseguito ricerche sull'azione dell'acido ascorbico sull'utero isolato di ratti e di cavie, aggiunto alla soluzione fisiologica da solo o insieme con le seguenti sostanze: tartrato di ergotamina, solfato di atropina, solfato di eserina, nicotina, veratrina, cloridrato di johimbina, cloridrato di pilocarpina, adrenalina, cloruro di acetilcolina e apocodeina.

Hanno osservato che l'acido ascorbico da solo provoca aumento di tono e riduzione di ampiezza delle contrazioni uterine e, in base al complesso dei risultati sperimentali, hanno concluso che esso agisce, oltre che sulla fibra muscolare uterina, anche e prevalentemente sulla innervazione parasimpatica.

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

BIBLIOGRAFIA

1. SZENT-GYORGYI - Bioch. J., 26, 865 (1932).
2. HAWORTH W. N. and HIRST E. L. - J. of. Chem. Soc., 62, 1192-1419 (1933).
3. REICHSTEIN A. und GRÜSSNER - Helv. Chim. Acta, 17, 311 (1934).
4. NEUWILLER - Klin Woch, 15 luglio (1935).
5. M. BACQ - « L'acétylcholine et l'adrénaline ». Masson, Paris.
6. SIMON - « Farmacologia ». Utet, Torino 1930-VIII.

