

36. AFRODISIACI E FUNZIONE ORMONICA SESSUALE.

A voler prescindere dai preparati a base di ormoni sessuali, da alcuni prodotti empirici che hanno tutt'al più un'azione di suggestione e da alcuni altri medicinali che agiscono piuttosto come tonici generali dell'organismo che come stimolanti specifici delle funzioni sessuali, due sono le sostanze che attualmente vengono maggiormente usate come afrodisiaci: la Cantaridina e la Yohimbina.

Sul loro meccanismo d'azione i pareri sono ancora discordi e tre teorie principali pretendono di spiegarne l'efficacia. Una di queste, avanzata da F. Müller (¹), tende ad ammettere, specialmente da parte della yohimbina un'azione primaria di stimolo sulle vie dei riflessi sessuali. La seconda, affacciata per primo da A. Loewy (²), ritiene che l'azione degli afrodisiaci si espliciti sui vasi che irrorano gli organi sessuali, con conseguente loro dilatazione ed esaltazione dello stimolo genesico. La terza infine, proposta da Holterbach e Deels (³), riconosce agli afrodisiaci la facoltà di potenziare direttamente l'azione degli ormoni sessuali e di stimolarne la produzione da parte delle gonadi.

Può darsi che ciascuna di tali teorie contenga una parte di verità. E' tra l'altro fuori dubbio che gli afrodisiaci, e specialmente la cantaridina, provochino una vasodilatazione in corrispondenza degli organi sessuali ed eccitino in tale modo, attraverso ad un meccanismo di riflessi, la libido. Può darsi anche che una maggiore irrorazione delle gonadi, per quanto limitata nel tempo, accresca di qualche po' la produzione di ormoni sessuali da parte di queste. Però il problema più interessante da risolvere si è se tali prodotti abbiano realmente un'azione diretta sulla funzione ormonica sessuale.

Non mancano gli studiosi che si sono posti tale problema, e che l'hanno tentato di risolvere, ricercando per lo più un'eventuale azione estrogena della yohimbina. I risultati ottenuti sono stati però alquanto discordi. Li enumeriamo qui brevemente: una delle più antiche osserva-

zioni, più che ricerche, è quella di Holterbach e Deels (³), i quali notarono che cagne trattate con yohimbina andavano in fregola. Quest'antica osservazione (1907), non corredata da indagini istologiche, ha scarso valore: l'iperemia indotta dalla yohimbina nei genitali può infatti essere sufficiente per dare le manifestazioni più appariscenti della fregola. Le ricerche più recenti (1927), di Klein (⁴) sul coniglio dimostrarono infatti che questo afrodisiaco, pur dando una notevole iperemia locale, non è in grado di dare i fenomeni istologici e morfologici dell'estro.

Più accurate, per quanto svolte su un numero piuttosto limitato di animali, sono le ricerche di Loewe, Lange, Voss e Paas (⁵) (1927). Questi AA. affermano che la yohimbina, anche in alte dosi (fino a 750 γ) è incapace di provocare l'estro in animali (topi e ratti) castrati o immaturi e che non riesce ad esaltarlo in quelli normali. Solo in qualche singolo caso di animali a funzione sessuale iponormale non si può escludere che la yohimbina abbia qualche po' rinforzato l'estro.

In quanto alla cantaridina, Steidle (⁶) (1930) avrebbe notato che in determinate circostanze alcuni preparati del commercio possono influenzare positivamente il testo di Allen-Doisy. Secondo l'A. tale azione sarebbe dovuta più che all'azione della cantaridina stessa a quella di tracce di sostanze estrogene presenti nelle cantaridi e che da queste passano nei prodotti del commercio. Tali ricerche sono state confermate anche da Stern (⁷) (1932) il quale non si pronunzia sull'interpretazione di tale fenomeno.

Per molti fanno ancora testo le ricerche di Ludwig e von Ries (⁸), i quali avrebbero provocato l'estro in alcune topine impuberi, somministrando loro 50-100 γ di yohimbina. Tali ricerche sono ricordate infatti e le conclusioni accolte nel recente trattato di Bomskov (⁹).

Ricerche di controllo istituite da Druckrey (¹⁰), da Vass (¹¹) e da D'Amour (¹²), il quale ultimo A. ha saggiato anche la cantaridina, non hanno però per nulla confermato tali risultati. Forse, a proposito delle esperienze di Ludwig e di Von Ries (⁸), eseguite su topine di età non conosciuta, è giusta l'ipotesi di Voss (¹¹), che in realtà l'estro osservato non sia stato altro se non il primo estro normale avvenuto in topine già puberi, se pure ancora deficienti nello sviluppo corporeo.

In quanto alle ricerche positive di Glaser e Konya (¹³) sulla yohimbina e la cantaridina, le quali non solo sarebbero capaci di provocare di

per sè l'estro, ma sarebbero anche in grado di potenziare grandemente l'azione degli ormoni sessuali, ricorderò che tali ricerche sono state eseguite usando il test « pesci » di Glaser-Haempel che più tardi Müller ⁽¹⁴⁾ ha dimostrato errato e non impiegabile nella ricerca e dosaggio degli ormoni sessuali.

In complesso a prescindere dai risultati di Ludwig e von Ries ⁽⁸⁾, la maggior parte degli AA. nega o mette per lo meno in dubbio un'azione estrogena degli afrodisiaci. Simonnet ⁽¹⁵⁾, nel suo recente trattato afferma che tale azione è da considerarsi per lo meno « non dimostrata ».

Una constatazione però non manca di fare chiunque scorra un po' la letteratura di questo argomento, e più precisamente quella che pressochè tutti coloro che hanno lavorato in tale campo hanno usato nelle loro esperienze un numero di animali molto limitato, talvolta anche uno o due soli, troppo pochi cioè per poterne ricavare in certi casi un risultato sicuro.

Ci è parso perciò non inutile riprendere in esame tale questione, lavorando sulle cavie e adottando invece del test di Allen-Doisy quello dei corpi di Foà-Kurloff, già proposto e impiegato da uno di noi ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾. Come è noto la comparsa di tali corpi nei linfociti maturi di cavie castrate o impuberi è condizionata dalla presenza in queste di ormoni sessuali, sia maschili che femminili: la specificità di tale test è stata confermata da numerose esperienze. Adottando tale test in luogo di quello dell'estro, abbiamo da un lato il vantaggio di poter valutare l'eventuale azione degli afrodisiaci anche nell'animale maschile oltre che in quello femminile; dall'altro lato, essendo la percentuale dei corpi di Foà-Kurloff, per lo meno entro certi limiti, proporzionale alla quantità dell'ormone, noi abbiamo in esso un test non solo qualitativo ma anche, per lo meno grossolamente, quantitativo. Inoltre l'uso di questo test elimina possibili cause d'errore che usando il test di Allen e Doisy, l'azione iperemizzante sui genitali data da tali afrodisiaci, potrebbe provocare.

Per la tecnica e la teoria di tale test, rimandiamo alle precedenti pubblicazioni di uno di noi.

La yohimbina usata è stata quella Merck (cloridrato di yohimbina) in soluzione all'1 % in acqua; la cantaridina è stata quella Schering in soluzione acquosa al 0,2 ‰.

Le esperienze sono state eseguite su cavie di pochi giorni d'età (2-5) sia maschio che femmina, e di cui veniva esaminato il sangue per la ricerca e il conteggio dei corpi di Foà-Kurloff prima dell'inoculazione e 6 e 8-9 giorni dopo questa. La percentuale dei linfociti contenenti gli inclusi veniva determinata su almeno 200 di tali elementi, talvolta anche su più.

Abbiamo eseguito queste prove esclusivamente su cavie di pochi giorni perchè la nostra esperienza ci dice che tali animali si comportano praticamente come cavie castrate. Inoltre usando queste, noi indaghiamo, oltre all'eventuale azione estrogena dei prodotti in esame, anche un'eventuale azione di stimolazione e maturazione delle gonadi infantili. Se i risultati di tali prove fossero stati positivi noi avremmo successivamente indagato a quale di questi due meccanismi d'azione fosse dovuta tale positività.

Alle esperienze è stata premessa una prova di controllo, inoculando a tre caviette, sottocute, un cc. di olio di oliva usato per preparare le diluizioni di follicolina. Tale prova, necessaria perchè talvolta l'olio d'oliva è dotato di potere estrogeno, ha dato risultato negativo: nel sangue di nessuna delle caviette sono infatti comparsi i corpi di Foà-Kurloff.

Le caviette inoculate con yohimbina, sono state 6 e la dose del prodotto iniettato a ciascuna è stata quella di 1 mmgr., dose cioè molto alta e prossima a quella mortale. In nessuna delle caviette comparvero i corpi di Foà-Kurloff.

Quattro altre caviette furono inoculate ciascuna con 20 γ di cantaridina, dose anche questa prossima a quella mortale. In un caso la dose è stata di 40 γ . Anche queste esperienze diedero un risultato nettamente negativo.

Dimostrata così l'inesistenza di un'azione sia corrispondente a quella degli ormoni sessuali, sia rapidamente stimolante lo sviluppo delle gonadi, siamo passati ad un altro gruppo di esperienze, tendenti ad indagare se gli afrodisiaci, sia pure incapaci di sostituire gli ormoni sessuali, potessero almeno potenziarne l'azione. Mentre per il primo gruppo di esperienze era sufficiente impiegare un limitato numero di animali, questo secondo gruppo, per dare risultati attendibili, abbisognava di un numero maggiore.

Dopo aver determinato in 10 U. I. circa la quantità minima di benzoato di diidro-follicolina in soluzione oleosa (Gynoestryl Maestretti) capace di dare una debole risposta positiva nella maggior parte delle cavie di pochi giorni (test corpi di Foà-Kurloff), inoculammo 24 di tali animali con questa dose. Il valore delle reazioni ottenute è esposto nella seguente tabella.

PERCENTUALE DEI C.F-K.

Cavie	Prima del trattamento	Dopo 6 dì	Dopo 8-9 dì	Cavie	Prima del trattamento	Dopo 6 dì	Dopo 8-9 dì
N. 1	0	1	—	N. 14	0	—	6
» 2	1	1	1	» 15	0	—	6
» 3	0	0	0	» 16	0	—	3
» 4	0	3	5	» 17	0	—	4
» 5	0	1	2	» 18	0	—	6,5
» 6	0	3	4	» 19	0	—	6
» 7	0	1,5	1,5	» 20	0	—	0
» 8	0	2	3,5	» 21	0	—	2,5
» 9	0	4	7	» 22	0	—	0,5
» 10	1	2,5	6	» 23	0	—	0,5
» 11	0	1	1	» 24	0	—	0
» 12	0	—	2	Media	0,08	1,75	2,96
» 13	0	0	0				

Otto caviette (N. 1-8) sono state inoculate con 10 U. I. di follicolina e con 0,5 mmgr. di yoimbina. La sola iniezione di yohimbina è stata ripetuta anche i due giorni seguenti, sì che ogni animale ha complessivamente ricevuto 1,5 mmgr. di tale prodotto. Altre 7 (N.ri 9-15) hanno ricevuto oltre la follicolina, 1 mmgr. di yohimbina in due iniezioni. I risultati ottenuti sono esposti nella tabella seguente:

PERCENTUALE DEI C.F-K.

Cavie	Prima del trattamento	Dopo 6 dì	Dopo 8-9 dì	Cavie	Prima del trattamento	Dopo 6 dì	Dopo 8-9 dì
N. 1	0	1	6	N. 10	1,5	1	10
» 2	0	2	4	» 11	0	—	3
» 3	0	0	3	» 12	0	—	1,5
» 4	0	5	5	» 13	0	—	3
» 5	0	1	1	» 14	0	—	4
» 6	0	—	2,5	» 15	0	—	1,5
» 7	0	—	2,5	Media	0,5	1,56	3,67
» 8	0	1	4				
» 9	0	1,5	4				

In fine 20 caviette hanno ricevuto, oltre alle 10 U. I. di follicolina, dosi variabili da 10 a 40 γ di cantaridina, ripetute per 2 o 3 volte di seguito. I risultati ottenuti sono esposti nella tabella seguente:

PERCENTUALE DEI C.F-K.

Cavie	Prima del trattamento	Dopo 6 di	Dopo 8-9 di	Dose totale ricevuta (in γ)	Cavie	Prima del trattamento	Dopo 6 di	Dopo 8-9 di	Dose totale ricevuta (in γ)
N. 1	0	1	—	60	N. 12	0	1	12,5	80
» 2	0	1	—	60	» 13	0	2	10,5	80
» 3	0	1	—	30	» 14	0	1	11,5	80
» 4	0	1	—	120	» 15	0	4	9	80
» 5	0	2	2	60	» 16	0	0,5	12,5	80
» 6	0	3	9	60	» 17	0	—	16	80
» 7	0	2	5,6	60	» 18	0	—	6,5	80
» 8	0	0,5	6	60	» 19	0	—	1	40
» 9	0	0,5	3	60	» 20	0	—	0	40
» 10	0	2	11	60					
» 11	0	1	1,5	60	Media	0	1,47	6,97	

Se esaminiamo ora i risultati ottenuti, vediamo che l'aumento percentuale dei linfociti contenenti corpi di F.-K è stato più notevole nelle cavie trattate con follicolina e un afrodisiaco, che in quelle trattate con sola follicolina. Questo aumento è particolarmente spiccato nelle cavie trattate con cantaridina, e specie in quelle che hanno ricevuto una dose più alta del medicamento.

Siccome però ci sono notevoli oscillazioni nei valori ottenuti nelle singole cavie, prima di trarre un giudizio dai risultati, è opportuno calcolare l'errore medio probabile di questi e constatare quindi se i distacchi tra le medie dei vari gruppi hanno valore reale o se possano anche essere dovuti al caso.

Applichiamo perciò la nota formula:

$$R = A \pm (m \pm m_1), \text{ dove } m = \frac{\mu}{\sqrt{n}} \text{ e } m_1 = \frac{m}{\sqrt{2n}}. \text{ A sua volta } \mu = \sqrt{\frac{\sum (x^2)}{n-1}} (*)$$

(*) R = risultato vero

A = media aritmetica delle osservazioni

m = errore medio del risultato

m_1 = errore medio degli errori medi

μ = errore medio delle osservazioni

n = numero delle osservazioni

x = distacco delle singole osservazioni da A.

Prendiamo in considerazione, perchè più evidente, soltanto la differenza della media rilevata dopo 8-9 giorni da quella trovata prima del trattamento.

Sviluppando le formule sopra esposte, otteniamo i seguenti risultati:

CAVIE TRATTATE CON:

	Follicolina	Follicolina + yohimbina	Follicolina + cantaridina
A	2,88	3,57	6,97
Σ	131,71	68,53	391,43
n	23	15	17
μ	3,44	2,21	4,94
m	0,51	0,57	1,20
m ₁	0,07	0,10	0,21
R =	2,88 ± 0,58	3,57 ± 0,67	6,97 ± 1,41

Se ora consideriamo per ciascuno dei tre gruppi il valore massimo e quello minimo teoricamente possibili entro il limite di due volte l'errore medio probabile, otteniamo le seguenti cifre:

follicolina: 1,72 — 4,0 %

follicolina + yohimbina 2,23 — 4,91 %

follicolina + cantaridina: 4,15 — 9,79 %

Da queste medie risulta che l'azione coadiuvante della yohimbina non è dimostrata, mentre l'effetto della cantaridina si può considerare certo, perchè la media che ad essa si riferisce, anche diminuita di due volte l'errore probabile, è pur sempre più alta di quella che si riferisce alla follicolina, anche se maggiorata di due volte l'errore probabile.

Qual'è il meccanismo d'azione della cantaridina? Si possono qui prospettare due ipotesi: 1. Si può ritenere che la cantaridina abbia una debole azione estrogena, che da sola non sia dimostrabile col test da noi usato, ma che risulti invece quando, assommandosi a quella esercitata dalla follicolina, superi la soglia della reazione. 2. La cantaridina potenzia l'azione della follicolina.

La prima ipotesi sembra poco probabile, perchè se la cantaridina avesse davvero un certo potere estrogeno, non si comprenderebbe come da sola non dia nelle caviette la benchè minima reazione, mentre poi au-

menti di tanto la reazione data dalla follicolina. Appare perciò più probabile la seconda ipotesi: la cantaridina potenzierebbe cioè l'azione della follicolina. Ciò non sarebbe una novità in endocrinologia: è ben noto, e sfruttato anche nella pratica, il fatto che alcune sostanze (sostanze x) di per sè inerti, presenti nel succo testicolare, hanno la proprietà di potenziare l'attività del testosterone. Lo stesso si dovrebbe ammettere che possa fare la cantaridina, se usata ad alte dosi.

Concludendo, dalle nostre ricerche risulta che i preparati di yohimbina e di cantaridina da noi sperimentati non hanno un'azione estrogena, o meglio un'azione simile a quella esercitata dagli ormoni sessuali. Per la yohimbina non risulta neppure dimostrata un'azione di potenziamento degli ormoni sessuali, mentre questa risulterebbe evidente nel caso della cantaridina. Ad ogni modo le dosi che di questa si dovrebbero usare in pratica fanno ritenere che tale azione non sia sfruttabile in terapia.

In quanto ai risultati positivi ottenuti da qualche A., anche a prescindere da altre verosimili interpretazioni, vogliamo qui accennare che data la nota grande diffusione di sostanze estrogene in natura, non si può escludere che nei preparati del commercio alle volte si trovino impurità dotate di tale azione. Ricordiamo infine ancora una volta che anche l'olio usato per la soluzione di tali preparati, può talvolta essere dotato di potere estrogeno e falsare quindi i risultati.

RIASSUNTO.

Gli AA., usando il « testo » dei corpi di Foà-Kurloff, studiano l'eventuale azione della yohimbina e della cantaridina sulla funzione ormonica sessuale. Dimostrano che a questi due afrodisiaci non si può riconoscere un'attività estrogena o comunque del tipo degli ormoni sessuali e che essi sono incapaci di attivare negli animali impuberi la funzione sessuale. Per la yohimbina non risulta neppure dimostrata un'azione di potenziamento degli ormoni sessuali, mentre questa è evidente per la cantaridina.

SUMMARIUM.

Auctores, corporum Foa-Kurloff adhibito « textu » explorant quae nam sit yohimbinae et cantharidinae efficacia in harmonica functione

sexuali. Iidem probant nullam ad haec duo aphrodisiaca efficacitatem pertinere estrogenicam aut eius similem quae in exualibus hominibus insidere satis constat, nullamque eorum opera in impuberibus animalibus sexualem functionem excitari. Quod autem attinet ad yohimbinam, ne illud quidem compertum est, eius opera sexuales hormones confirmari, quod in cantharidina manifesto apparet.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Batteriologia.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) MUELLER F., Arch. internat. de pharmacodyn., 17, 81 (1907).
 - (²) LOEWY A., Berl. kl. Wochenschr., 927 (1907).
 - (³) HOLTERBACH, DEELS, D. tieraeerztl. W., 181 (1907); Berl. kl. Wochenschr., 1332 (1907).
 - (⁴) KLEIN M., C. R. Soc. Biol., 79, 299 (1927).
 - (⁵) LOEWE S., LANGE F., WOSS H. E., PAAS E., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 122, 366 (1927).
 - (⁶) STEIDLE H., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 157, 89 (1930).
 - (⁷) STERN F., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 166, 395 (1932).
 - (⁸) LUDWIG, VAN RIES, Schweiz. med. W., 62, 401 (1932).
 - (⁹) BOMSKOV Chr, « Methodik der Hormonforschung » (1939), Leipzig.
 - (¹⁰) DRUCKREY H., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 192, 85 (1939).
 - (¹¹) WOSS H. E., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 192, 570 (1939).
 - (¹²) D'AMOUR M. C., Endocrinology, 18, 235 (1934).
 - (¹³) GLASER E., KONYA A., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 182, 219 (1936).
 - (¹⁴) MUELLER H. A., Endokrinologie, 18, 251 (1937).
 - (¹⁵) SIMONNET H., « L'Hormone folliculaire », (1937), Paris.
 - (¹⁶) BABUDIERY B., Rend. Ist. San. Pubbl., 1, 99 (1938).
 - (¹⁷) BABUDIERY B., Bull. Soc. Ital. Biol. Sper., 13, 428 (1938).
 - (¹⁸) BABUDIERY B., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 13, 430 (1938).
 - (¹⁹) BABUDIERY B., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 13, 431 (1938).
-
-
-