

12. M. VIRNO e G. P. CANTORE. — Indagini fisio-farmacologiche sull'edema cerebrale del coniglio dopo craniotomia.

Riassunto. — Sono state studiate mediante la registrazione diretta del volume cerebrale del coniglio dopo craniotomia, gli effetti del glucosio, dell'urea e del solfato di magnesio sull'edema cerebrale provocato dalla somministrazione di acqua distillata (50 cm³ Kg) per via intraperitoneale.

Delle tre sostanze studiate, l'urea alle dosi di 1,5 gr/Kg i.v., si è dimostrata la più attiva riducendo completamente l'aumento del volume cerebrale da carico idrico; il glucosio alle dosi di 1,5 gr/Kg i.v., riduceva solo leggermente l'edema, mentre il solfato di magnesio alle dosi di 70 mg/Kg i.v. era inattivo.

Abbiamo inoltre studiato se la somministrazione di anidride carbonica poteva favorire l'instaurarsi di un edema cerebrale. Dopo prolungate insufflazioni di anidride carbonica al 10% in aria, non si osservava negli animali l'instaurarsi di un edema cerebrale.

Summary. — By means of the direct recording of the rabbit's brain volume following craniotomy, the effects of glucose, urea and magnesium sulphate on cerebral edema produced by administering distilled water (50 ml per kilogram of body weight intraperitoneally), have been studied.

The intravenous administration of 1,5 gm per kilogram of urea, has proved to be highly effective and to reduce completely the increase of brain volume after water loading.

The intravenous administration of 1,5 gm per kilogram of glucose only slightly reduced cerebral edema, while magnesium sulphate (70 mgm per kilogram i.v.) lacked at all this effect.

A second set of experiments was performed in order to determine whether the onset of cerebral edema might have been favoured by administering Carbon dioxide. It was found that insufflations of air containing 10 per cent Carbon dioxide for a long period, did not give origin to cerebral edema in experimental animals.

Il rigonfiamento cerebrale rappresenta un grave pericolo che può verificarsi in neuro-chirurgia. Abbiamo perciò affrontato l'indagine fisio-farmacologica mediante una tecnica sperimentale vicina alle condizioni in cui l'edema viene a manifestarsi durante gli interventi. Alcune condizioni

fisiologiche che intervengono nella formazione dell'edema e l'eventuale azione di farmaci che possano ridurlo, sono state studiate mediante la registrazione delle variazioni di volume cerebrale, nel coniglio dopo craniotomia.

Da diversi anni sono di comune uso in neuro-chirurgia le soluzioni ipertoniche ⁽¹⁾ per ridurre l'edema cerebrale; FREMONT e coll. ⁽²⁾ osservarono per primi l'azione dell'urea che iniettata in soluzione al 50% per via intraperitoneale nei gatti, provoca una riduzione della pressione intracranica. Per anni questi risultati sperimentali sull'azione dell'urea non furono presi in esame dai clinici. Nel 1956 JAVID e SETTLAGE ⁽³⁾ l'iniettarono nell'uomo fino alla dose di due grammi per chilo ottenendo risultati soddisfacenti nel ridurre l'edema cerebrale. L'azione delle soluzioni ipertoniche ci indusse a studiare l'influenza dell'acqua e delle sostanze osmoticamente attive sull'equilibrio osmotico della sostanza nervosa, nello animale in condizioni in cui il cervello non viene più ad essere regolato dalla pressione normalmente esistente a cranio integro.

METODO

Nel coniglio sia la tracheotomia che la craniotomia venivano praticate in anestesia locale con scurocaina sottocute all'1%. La trachea veniva isolata per collegarla mediante una cannula alla pompa per la ventilazione polmonare. La craniotomia veniva effettuata a carico delle ossa frontali e parietali, di forma ovale, con diametro longitudinale, corrispondente alla sutura sagittale, estendentesi otto millimetri anteriormente e 5 millimetri posteriormente alla sutura coronarica, e con diametro trasversale di 10 millimetri. La dura sottostante la craniotomia veniva asportata completamente lasciando in situ il seno longitudinale. Dopo la craniotomia e dopo aver assicurata la ventilazione polmonare, veniva somministrato del curaro (Flaxedil 10 mg/kg i.v.) per immobilizzare completamente l'animale senza ricorrere ad una narcosi generale che avrebbe potuto influire sull'interpretazione dei risultati.

Il muso dell'animale veniva fissato con un morso che manteneva la testa del coniglio in posizione fisiologica rispetto al corpo. La registrazione delle variazioni di volume cerebrale veniva effettuata poggiando un piattello di metallo del diametro di otto millimetri al centro della craniotomia. Il piattello era collegato ad una leva isotonica avente delle molle a spirale le quali permettevano un preciso bilanciamento di modo che,

le variazioni di volume del cervello non venivano ad essere influenzate dalla pressione esercitata dal sistema di registrazione.

La leva amplificava 16 volte gli spostamenti di volume cerebrale, al punto dove la penna poggiava sul cilindro del chimografo.

Le soluzioni ipertoniche venivano iniettate alla velocità di 5 cm³ al minuto nella vena marginale dell'orecchio del coniglio.

AZIONE DELL'ACQUA DISTILLATA INIETTATA PER VIA INTRAPERITONEALE.

Dopo asportazione della dura nell'animale craniotomizzato si aspettava che il volume cerebrale si stabilizzasse a dei livelli costanti. Veniva poi somministrata nell'animale per via intraperitoneale 50 cm³ per

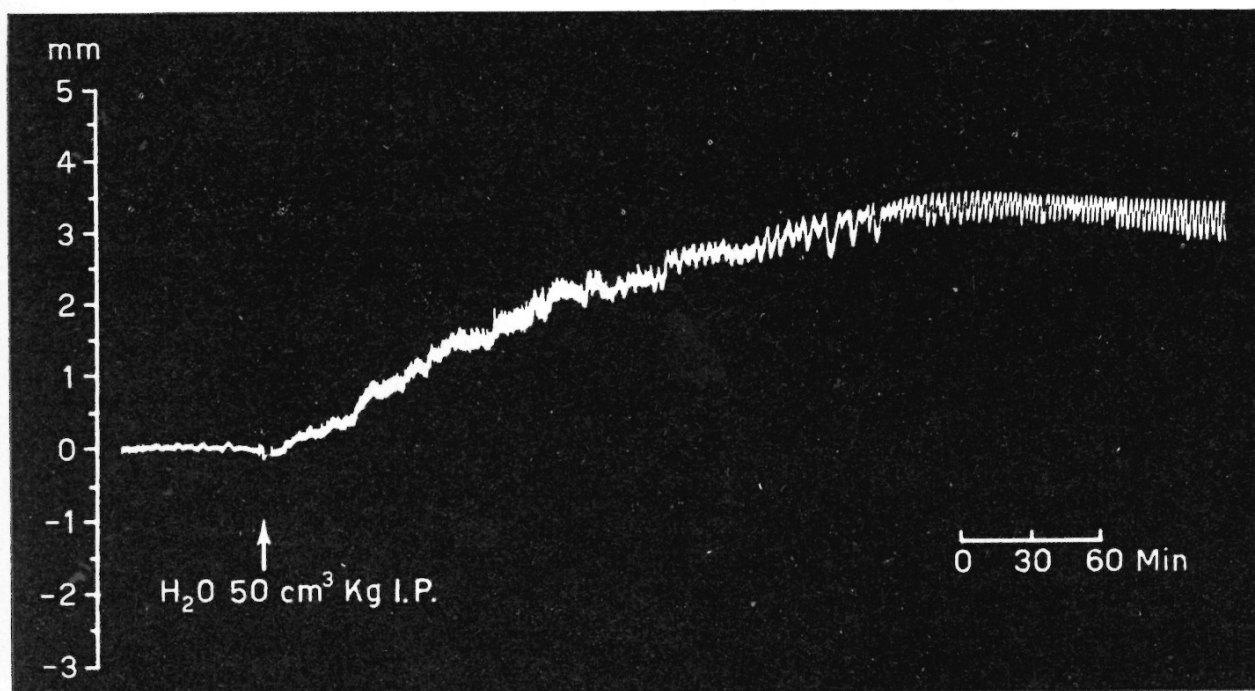


Fig. 4. - Effetto sul volume cerebrale dell'acqua distillata iniettata per via intraperitoneale - 12-11-1960. Coniglio 3,200 Kg - Anestesia locale (scurocaina 1%). Flaxedil (10 mg/kg i.v.). Respirazione artificiale.

chilo di H₂O distillata. Venti minuti dopo l'iniezione si manifestava nel coniglio un progressivo aumento di volume cerebrale che raggiungeva in meno di un'ora una espansione verso l'alto di 3-4 mm; questo rigonfiamento perdurava senza regredire per oltre 10 ore. Solo in pochissimi casi dopo 6-8 ore si osservava un lento regredire dell'aumento del volume cerebrale (fig. 1).

AZIONE DELLE SOLUZIONI IPERTONICHE DI GLUCOSIO DI UREA E DI SOLFATO DI
MAGNESIO DOPO AUMENTO DI VOLUME CEREBRALE DA CARICO IDRICO,
(Fig. 2, 3, 4)

Ad alcuni degli animali in cui il carico idrico determinava un aumento di volume cerebrale, veniva somministrato glucosio ipertonico al 30% alle dosi di 1,5 g Kg i.v. L'ipertonica di glucosio a queste dosi ha sempre ridotto leggermente l'edema da carico idrico; ma non si è

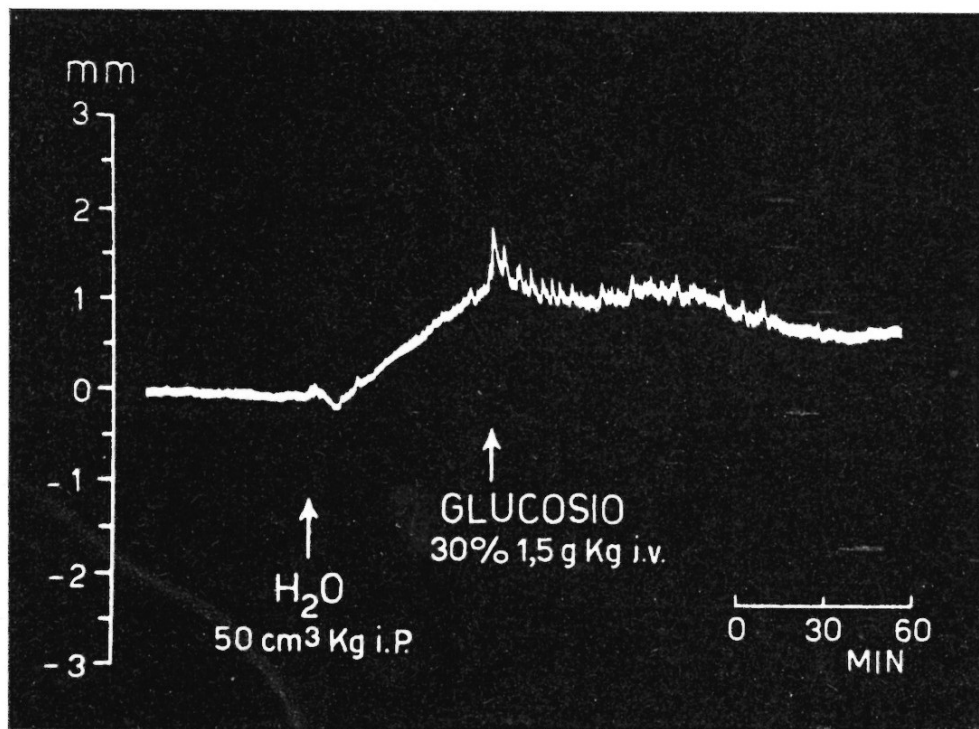


Fig. 2. - Effetto sul volume cerebrale di una dose al 30% di glucosio 1,5 g Kg i.v. dopo carico idrico - 14-11-1960. Coniglio 3,400 Kg - Anestesia locale (scurocaina 1%). Flaxedil (10 mg/kg i.v.). Respirazione artificiale.

mai verificato un ritorno ai valori antecedenti l'aumento di volume cerebrale da H₂O distillata (fig. 2).

Veramente sorprendenti sono le risposte ottenute con l'urea in soluzione al 30% nel ridurre il volume cerebrale nell'animale dopo somministrazione idrica. In tutte le nostre esperienze con l'urea si è sempre osservato il progressivo regredire dell'edema alle dosi di 1-2 grammi/kg i.v. Dopo circa un'ora dall'iniezione di urea il cervello si portava a valori inferiori a quelli antecedenti l'edema (fig. 3).

Risultati del tutto negativi sono quelli ottenuti con la soluzione ipertonica di solfato di magnesio che alle dosi di 70 mg/kg i.v. in soluzione al 20% non dimostrava nessuna riduzione di volume nei riguardi dell'espansione cerebrale da carico idrico (fig. 4).

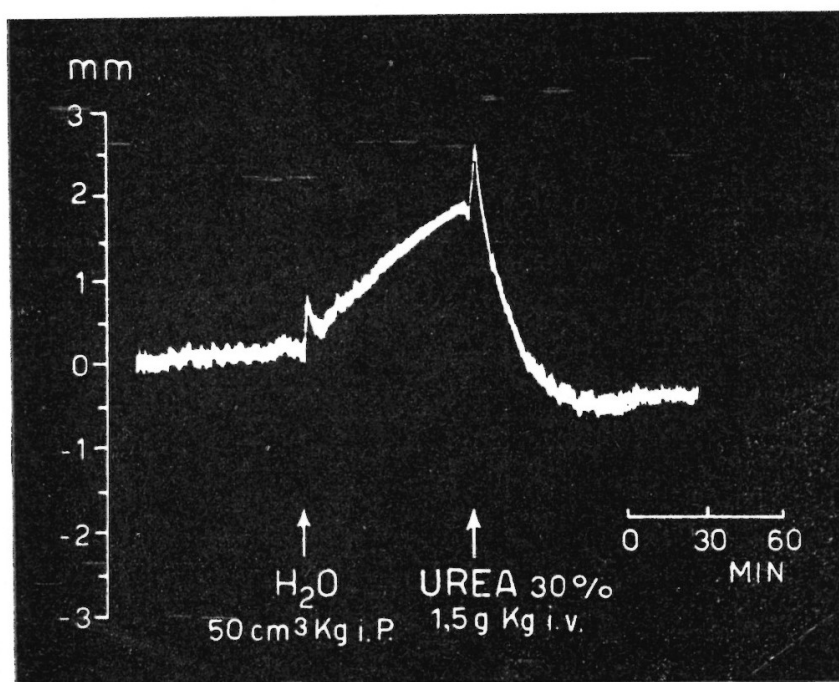


Fig. 3. - Effetto sul volume cerebrale dell'urea al 30%. 1,5 kg i.v. dopo carico idrico - 2-11-1960. Coniglio 2,800 Kg - Anestesia locale (scurocaina 1%). Flaxedil (10 mg/kg i.v.). Respirazione artificiale.

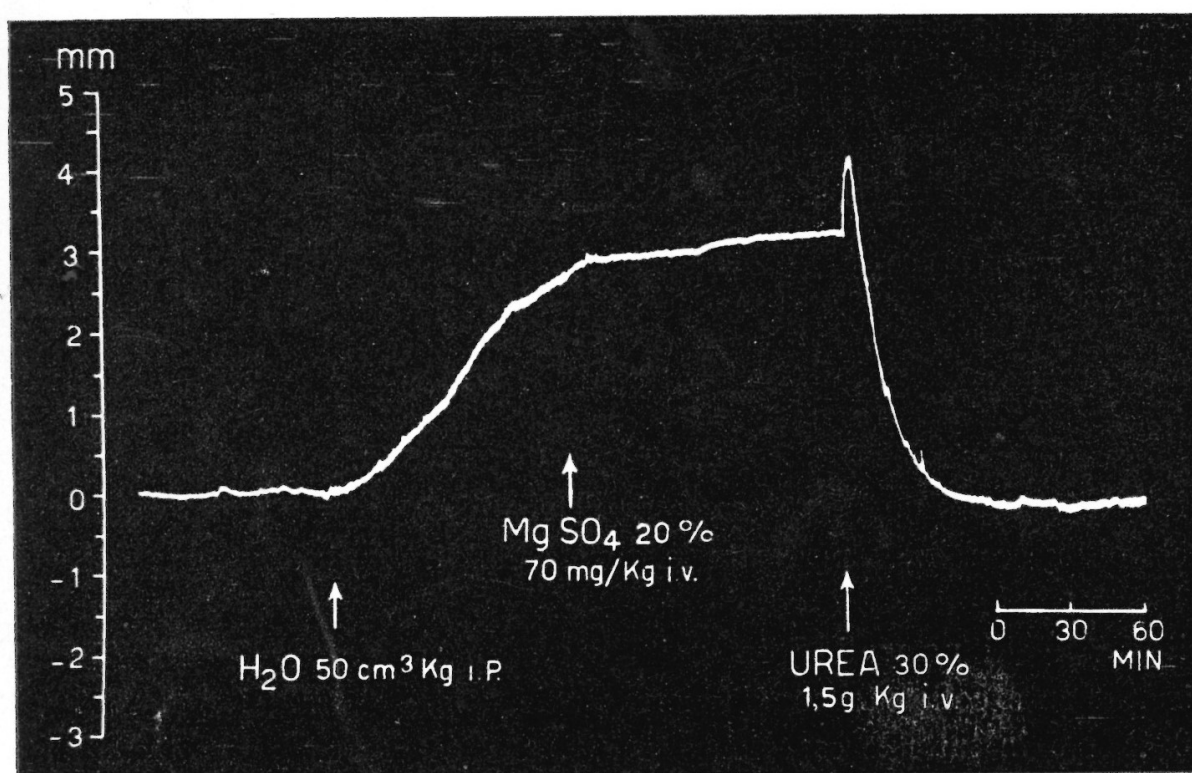


Fig. 4. - Effetto sul volume cerebrale del solfato di magnesio al 20% 70 mg/kg i.v. e dell'urea al 30% - 1,5 Kg i.v. dopo carico idrico. 10-11-1960. Coniglio 2,500 Kg. - Anestesia locale (scurocaina 1%). Flaxedil (10 mg/kg i.v.). Respirazione artificiale.

Questa assenza di azione da parte del solfato di magnesio è certamente legata alle dosi somministrate.

AZIONE DELL'ANIDRIDE CARBONICA.

Con l'intento di osservare se l'anidride carbonica possa favorire l'instaurarsi di un edema cerebrale veniva somministrata all'animale mediante la pompa per la ventilazione polmonare del CO_2 al 10% in aria. Questa concentrazione di anidride carbonica veniva imposta al co-

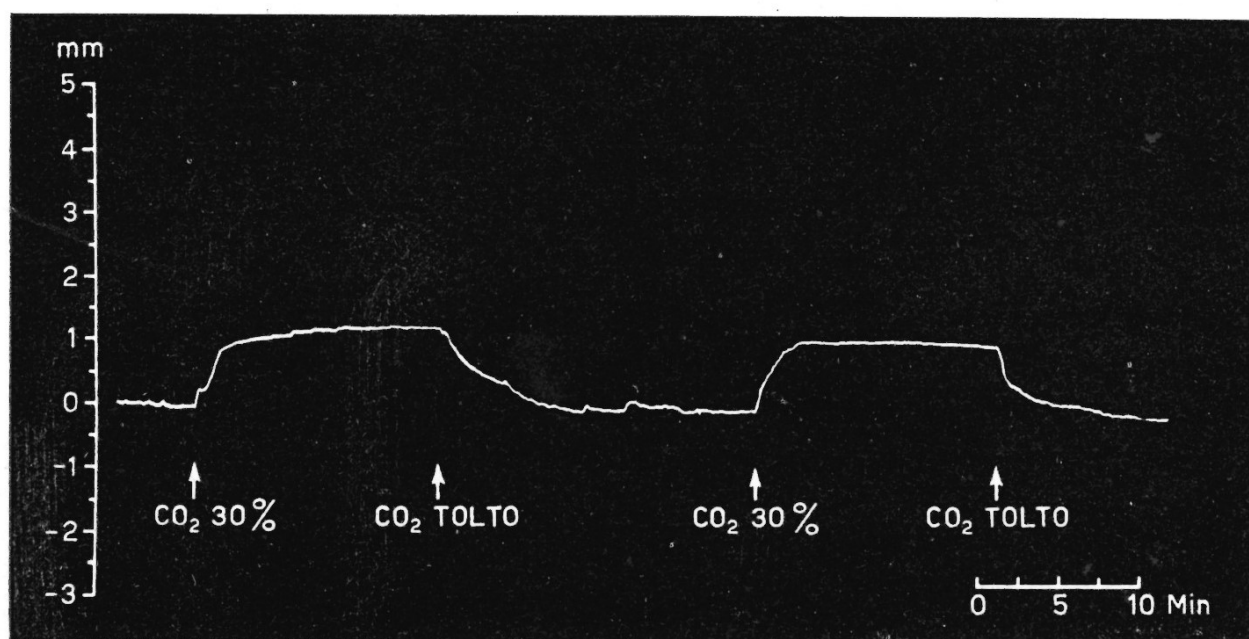


Fig. 5. - Effetto sul volume cerebrale dell'anidride carbonica al 30% in aria. 15-11-1960. Coniglio 2,800 Kg - Anestesia locale (scurocaina 1%). Flaxedil (10 mg/kg i.v.). Respirazione artificiale.

niglio per la durata di un'ora; essa determinava un immediato aumento del volume cerebrale per tutta la durata della somministrazione del gas. Riportando l'animale a respirare aria il volume cerebrale ritornava subito ai livelli normali. L'intensità di espansione cerebrale da CO_2 era strettamente collegata con la percentuale somministrata (15% - 20% - 30%), ma in tutte le esperienze tolto il CO_2 vi era sempre un completo ed immediato ritorno del volume cerebrale ai livelli iniziali (fig. 5).

Dopo somministrazione di CO_2 non si è mai osservato l'instaurarsi di un edema.

CONCLUSIONI

Lo studio sperimentale dell'edema cerebrale mediante la registrazione delle variazioni di volume ci permetteva di avvicinarsi alle condizioni in cui il cervello viene a trovarsi durante interventi di neuro-chirurgia.

L'aumento di volume cerebrale da carico idrico è certamente legato ad un aumento idrico a carico della sostanza nervosa; questa interpretazione è riferibile ai lavori di FANTIS ⁽⁴⁾, che dimostrarono mediante la misura del peso umido e del peso secco del cervello in ratti normali e in ratti, in cui era stata somministrata dell'acqua distillata, (15% - di H₂O rispetto al peso) che il contenuto idrico cerebrale nei ratti trattati era maggiore di quelli normali; questo aumento idrico veniva definito dagli autori « edema osmotico ».

I risultati ottenuti con le soluzioni ipertoniche nel ridurre l'edema cerebrale da carico idrico sono strettamente legati all'azione osmotica di queste sostanze.

Risulta da precedenti esperienze eseguite da JAVID ⁽⁵⁾ che l'azione dell'urea sulla pressione intracranica non veniva ad essere influenzata dalla nefrectomia bilaterale praticata nelle scimmie. Questi dati di JAVID dimostrarono che l'abbassamento della pressione intracranica da parte dell'urea non si esplica per un effetto diuretico ma mediante un'azione osmotica.

L'aumento di volume cerebrale da anidride carbonica è riferibile alla sua nota azione vasodilatatrice cerebrale ⁽⁶⁻⁷⁾. Il rapido ritorno ai valori di volume, antecedenti la somministrazione del gas, non depongono verso l'ipotesi che il CO₂ possa favorire l'instaurarsi di un edema cerebrale.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratori di Chimica Terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- ⁽¹⁾ WEED, L. H. - Am. J. Physiol., 48: 101 (1921).
- ⁽²⁾ FREMONT-SMIT, e FORBES H. S. - Arch. Neurol. Psychiat., 18: 550 (1927).
- ⁽³⁾ JAVID M. e SETTLAGE - J. am. Med. Ass., 160: 943 (1956).
- ⁽⁴⁾ FANTIS A. - Physiol. C. S., 2: 388 (1953).
- ⁽⁵⁾ JAVID M. - Surg. Clin. N. Am., (Agosto 1958).
- ⁽⁶⁾ KETY S. S., SCHMIDT C. F. - J. clin. Invest. 27: 484 (1948).
- ⁽⁷⁾ CARPI A. e VIRNO M. - J. Pharmacol., 12: 232 (1957).