

76. Amilcare CARPI. — L'azione vascolare cerebrale della stricnina in rapporto ai fenomeni elettroencefalografici.

Riassunto. — Nel cane anestetizzato, curarizzato e mantenuto in respirazione artificiale le reazioni vascolari cerebrali alla stricnina sono state studiate mediante la registrazione della pressione giugulare periferica, parallelamente agli effetti elettroencefalografici dell'alcaloide.

In condizioni di anestesia cloralosica o morfino-cloralosica si possono descrivere due tipi di reazioni alla stricnina: il primo si ottiene con medie dosi (0.2-0.5 mg/Kg i.v.) ed è caratterizzato: a) da un aumento del flusso ematico cerebrale il più spesso riferibile a vasodilatazione attiva, b) dalla comparsa di fenomeni elettroencefalografici stricnici prevalentemente o esclusivamente localizzati a livello cerebellare; c) da accentuazione delle risposte vasocostrittrici endocraniche alla stricnina. Il secondo tipo di azione stricnica si ottiene con dosi elevate (1-2 mg/kg i.v.) ed è caratterizzato: a) da un aumento del flusso ematico cerebrale non sempre con certezza riferibile a vasodilatazione attiva; b) da fenomeni elettroencefalografici di tipo convulsivo generalizzato; c) dall'attenuazione o dalla totale scomparsa della risposta vasocostrittrice endocranica all'adrenalina.

Nel cane in anestesia barbiturica e nel cane cloralosato e trattato con piccole dosi di barbiturici o di ergotamina, non è possibile ottenere il primo tipo di reazioni vascolari cerebrali stricniche benché si osservi spesso la comparsa dei fenomeni elettroencefalografici caratteristici di questo tipo. Solo le forti dosi di stricnina sono in grado di far comparire un quadro vascolare ed elettroencefalografico simile a quello del secondo tipo ma caratterizzato da risposte vascolari cerebrali meno intense e più lente ad instaurarsi. Si possono anche osservare in questi casi, fenomeni vascolari ed elettroencefalografici periodici, caratterizzati dalla successione di ampie oscillazioni del regime circolatorio endocranico associate a ritmiche fasi convulsive separate da periodi di silenzio elettrico.

Diverse considerazioni inducono a ritenere che il primo tipo di risposta vascolare cerebrale alla stricnina possa essere in qualche modo correlato alla stimolazione stricnica di centri sottocorticali, mentre il secondo tipo di azione stricnica, e in particolare le manifestazioni periodiche, sono da mettersi in rapporto con un aumento dell'attività metabolica cerebrale indotto dall'alcaloide. Viene discusso il significato fisiofarmacologico e terapeutico di queste osservazioni.

Résumé. — Les réactions vasculaires cérébrales consécutives à l'injection de strychnine ont été suivies chez le chien anesthésié, curarisé et soumis à la respiration artificielle, parallèlement aux effets électroencéphalographiques de l'alcaloïde, par l'enregistrement de la pression jugulaire périphérique.

Deux types de réactions à la strychnine peuvent être observés chez l'animal soumis à une anesthésie par le chloralose seul ou associé à la morphine; le premier peut être observé à la suite de l'injection de doses moyennement élevées (0.2-0.5 mg/kg) et il est caractérisé: a) par une augmentation du débit hématicque cérébral qui peut le plus souvent être attribué à une vasodilatation active; b) par l'apparition de réactions encéphalographiques exclusivement ou principalement localisées au niveau du cervelet; c) par un accroissement des réponses vasoconstrictrices endocraniennes déclenchées par l'adrénaline.

Le second mode de l'action exercée par la strychnine s'observe à la suite de l'injection de doses élevées (1-2 mg/kg) et se trouve caractérisé: a) par un accroissement du débit hématicque cérébral dont l'origine ne peut toujours être attribuée avec certitude à une vasodilatation active; b) par des réactions eeg correspondantes à des réactions convulsives généralisées; c) par l'atténuation ou la disparition de la vasoconstriction endocranienne provoquée par l'adrénaline.

Chez le chien soumis à une anesthésie barbiturique ou encore chez l'animal chloralosé traité par de faibles doses de barbituriques ou d'ergotamine, les réactions vasculaires cérébrales du premier type manquent entièrement, alors même que les réactions électroencéphalographiques caractéristiques soient encore en général présentes. Des réponses vasculaires et eeg du 2ème type ne sont observables qu'à la suite de doses élevées de strychnine, mais elles apparaissent non intenses et ne s'installent qu'avec un certain retard.

On peut également dans ce cas voir s'établir un type de réactions vasculaires et eeg périodiques, caractérisées par la succession d'amples oscillations du régime circulatoire endocranial associées à une alternance de phases convulsives et de périodes de silence électrique.

Diverses considérations suggèrent que le premier type de réactions vasculaires cérébrales provoquées par la strychnine peuvent être interprétées comme une conséquence de ses effets sur les centres sous-corticaux, tandis que le second type de réactions, et en particulier les réactions périodiques qu'entraîne l'injection de doses élevées de l'alcaloïde, pourraient être mis en rapport à l'accroissement du métabolisme cérébral qu'il provoque.

La discussion porte sur les conséquences d'ordre physiopharmacologique qu'il est possible de tirer de ces observations.

Summary. — In the anesthetised curarized dog under artificial respiration the cerebral vascular reactions to strychnine have been simultaneously studied with the electroencephalographic effects of the alkaloid through the registration of the jugular peripheral pressure.

Two types of reactions to strychnine can be observed in the animal under chloralose or morphine-chloralose anesthesia. The first type can be observed after an injection of 0.2-0.5 mg/kg of strychnine: it is characterized through: a) an increase of the cerebral blood-flow often caused by an active vasodilation; b) the appearance of mainly or exclusively cerebellar electroencephalographic reactions; c) an increase of cerebral vasoconstrictor response to adrenaline.

The second type can be observed after an injection of 1-2 mg/kg strychnine and it is characterized through: a) an increase of the cerebral blood-flow that is not always dependent on an active vasodilation; b) the appearance of generalized convulsive electroencephalographic patterns; c) the decrease or the disappearance of the cerebral vasoconstrictor reactions to adrenaline.

In the dog under barbiturate anesthesia or even in the chloralosed animal treated with small doses of barbiturates or ergotamine the first type cerebral vascular reactions are completely absent even if the characteristic electroencephalographic reactions are still present.

Under the same experimental conditions the second type vascular and electroencephalographic actions of strychnine are observed only after higher strychnine doses. Their appearance is slower and less intensive. In these cases high doses of strychnine sometimes provoke periodical vascular and electroencephalographic reactions. They are characterized by large and slow cerebral blood-flow fluctuations connected to alternating electroencephalographic patterns of convulsion and electrical silence.

Various considerations suggest that the first type of cerebral vascular reactions provoked by strychnine depend on its actions on the brain stem centers. The second type effects and particularly the periodical responses to high doses of strychnine can be connected with the provoked increase of the cerebral metabolism.

The physiopharmacological and therapeutical significance of these results are discussed.

Zusammenfassung. — Die Wirkung von Strychnin am Gehirnkreislauf des narkotisierten, curarisierten und künstlich beatmeten Hund wurde, durch die Registrierung des peripherischen jugularis Venendruck, gleichzeitig mit den elektroencephalographischen Reaktionen untersucht.

Beim Hund in Chloralose Narkose erzeugt Strychnin zweierlei Reaktionen. Der erste Reaktionstyp wird durch 0.2-0.5 mg/Kg Strychnin verursacht und ist an den folgenden Merkmalen erkennbar: a) eine Gehirndurchblutungsteigerung die häufig einer aktiven Gefässerweiterung zuzuschreiben ist; b) eine elektroencephalographische Reaktion die überwiegend oder ausschliesslich im kleinen Gehirn sichtbar ist; c) eine Verstärkung der vasokonstriktorisches Antwort des Gehirnkreislaufs am Adrenalin. Der zweite Reaktionstyp, durch grössere Menge von Strychnin (1-2 mg/Kg) bedingt, ist an den folgenden Merkmalen erkennbar: a) eine Gehirndurchblutungsteigerung die nicht immer einer aktiven Gefässerweiterung zuzuschreiben ist; b) eine allgemeine krampfartige elektroencephalographische Reaktion; c) die Abschwächung oder das Verschwinden der vasokonstriktorisches Antwort des Gehirnkreislaufs am Adrenalin.

Beim Hund in Barbiturat Narkose oder beim Tier in Chloralose Narkose und darauf mit kleine Mengen von Barbituraten oder Ergotamin behandelt, ist der erste Typ von Strychninwirkung am Gehirnkreislauf, trotz der häufig anhaltenden typischen elektroencephalographischen Antwort, nicht mehr sichtbar. Unter diesen experimentellen Bedingungen erzeugen nur viel grössere Strychnin Mengen den zweiten Reaktionstyp, der jedoch schwächer ist und langsam in Erscheinung tritt. Sehr oft hervorrufen diese grosse Strychnindosen periodische Gefäss- und Elektroencephalographische-Reaktionen, die, durch breite und langsame Schwankungen der Gehirndurchblutung mit hintereinanderfolgenden krampfhaften und isoelektrischen elektroencephalographischen Erscheinungen, gekennzeichnet sind.

Auf Grund verschiedener Betrachtungen scheint der erste Reaktionstyp von der Alkaloidwirkung an « infra-corticalen » Zentren abhängig zu sein, während der Zweite Typ, und besonders die periodische Reaktionen, wahrscheinlich durch der Steigerung des Gehirnstoffwechsels von Strychnin hervorgerufen, verursacht werden.

Man erörtert die physiopharmakologische und therapeutische Bedeutung dieser Ergebnisse.

La circolazione cerebrale presenta, nella sua regolazione, alcuni peculiari aspetti che da vari Autori sono stati da tempo messi in rapporto con l'elevato significato funzionale del sistema nervoso centrale. In campo fisiologico è stato rilevato come i meccanismi riflessi di omeostasi circolatoria si oppongano alle abnormi variazioni della pressione arteriosa scatenando reazioni di vasocostrizione o di vasodilatazione sistemiche nei più importanti distretti circolatori ad esclusione di quello cerebrale e mantenendo una certa costanza del regime circolatorio cerebrale anche a scapito di altri distretti vascolari [HEYMANS e NEIL (1)].

Ma accanto ai classici processi di omeostasi circolatoria sistemica esistono reazioni locali che modificano il flusso ematico endocranico in relazione alla particolare attività metabolica del sistema nervoso centrale. Questa concezione che a partire da ROY e SHERRINGTON (2) ha trovato successivamente numerosi sostenitori [BOUCKAERT e JOURDAN (3); DARROW e GRAF (4); MEYER e FANG (5); SCHMIDT (6, 7)] si basa soprattutto su dati sperimentali di carattere farmacologico. Di questi è opportuno ricordare i più significativi:

1) le sostanze convulsivanti esercitano azione dilatatrice sul distretto circolatorio cerebrale [DUMKE e SCHMIDT (8); FORBES e NASON (9); GIBBS (10); SCHMIDT e coll. (11)].

2) la vasodilatazione endocranica si associa alle manifestazioni motorie o elettroencefalografiche dei fenomeni convulsivi [FUJITA (12); JASPER e ERICKSON (13); PENFIELD e coll. (14); SCHMIDT e coll. (11)].

3) Un aumento del consumo cerebrale in O_2 si accompagna a questo tipo di vasodilatazione [SCHMIDT e coll. (11)], che spesso è preceduta da riduzione del pH [JASPER e ERICKSON (13); WANG e SONNENSCHNEIN (15)] o della disponibilità in O_2 corticali [DAVIS e coll. (16); FUJITA (12)].

Anche il particolare comportamento del circolo cerebrale di fronte alle azioni farmacologiche vasocostrittrici può essere considerato conseguenza dell'esistenza di processi di autoregolazione vascolare locale. I farmaci vasocostrittori (adrenalina, noradrenalina, ergotamina) sono in grado di ridurre il flusso ematico cerebrale solo quando il regime circolatorio endocranico sia sufficientemente elevato [BOVET e coll. (17) CARPI e VIRNO (18)]: in caso contrario i vasi cerebrali sono refrattari alle azioni costrittrici e solo un adeguato aumento del regime circolatorio encefalico può far scomparire questa refrattarietà [BOVET e coll. (17)]. E' logico pensare che in questo caso i meccanismi di autoregolazione circolatoria locale si oppongono a riduzioni del flusso ematico cerebrale

che potrebbero risultare dannose all'efficienza funzionale del sistema nervoso centrale [BOVET e CARPI (¹⁹)].

Nelle nostre esperienze abbiamo potuto constatare che la stricnina può essere uno dei mezzi farmacologici più adatti ad aumentare in modo prolungato il flusso ematico cerebrale ed a far scomparire la eventuale refrattarietà vascolare encefalica ai farmaci costrittori [BOVET e coll. (¹⁷); CARPI e VIRNO (¹⁸, ²⁰)]. Quest'ultima proprietà ci è sembrata sufficientemente interessante per giustificarne un più esteso studio di cui qui riportiamo i risultati: essi sono stati ottenuti nel cane con la registrazione della pressione giugulare periferica. Il significato di questa tecnica e i vantaggi che essa offre nei confronti di altri metodi di studio della circolazione cerebrale sono stati già ampiamente discussi in precedenti lavori [BOVET e coll. (¹⁷); CARPI e VIRNO (¹⁸); VIRNO e coll. (²¹)], le cui conclusioni sono state recentemente confermate da una serie di esperienze condotte con la somministrazione intra-arteriosa (carotide interna, vertebrale) di farmaci vasoattivi. Ci limitiamo qui a ricordare quei dati che risultano indispensabili ad una più semplice esposizione e ad una più facile comprensione dei risultati. Innanzitutto esiste uno stretto rapporto fra la pressione giugulare periferica e il flusso ematico cerebrale: entrambi subiscono variazioni dirette nello stesso senso ad opera di agenti vasomotori di natura fisiologica o farmacologica; inoltre i valori assoluti della pressione giugulare periferica sono un indice dell'entità del regime circolatorio endocranico e forniscono quindi un criterio attendibile per valutare e paragonare nelle diverse esperienze le condizioni circolatorie cerebrali. In secondo luogo il confronto fra il tracciato della pressione arteriosa sistemica e quello della pressione venosa cefalica può mettere in evidenza le risposte vasomotrici cerebrali ai farmaci introdotti nella circolazione generale. Una reazione vasocostrittrice cerebrale si rivela con un abbassamento della pressione giugulare periferica non associato a diminuzioni della pressione arteriosa, mentre una risposta a tipo di vasodilatazione si evidenzia con un aumento della pressione venosa cefalica indipendente da significativi aumenti della pressione arteriosa.

METODI

Le esperienze sono sempre state eseguite nel cane in condizioni di anestesia generale: nella maggior parte dei casi si è utilizzata la narcosi cloralosica (cloralosio 80-120 mg/Kg i.v.) o morfino-cloralosica (morfina

0,5-1,0 mg/Kg s.c., cloralosio 50-80 mg/Kg i.v.); in una serie più limitata di esperienze è stato impiegato l'aprobartital (Numal 50 mg/Kg i.v.), mentre nelle osservazioni sul cane spinale l'anestesia veniva indotta con etere e mantenuta fino al momento della sezione midollare.

La stricnina è stata sempre somministrata per via endovenosa dopo completa curarizzazione: infatti i fenomeni convulsivi stricnici e le concomitanti alterazioni dell'attività respiratoria potevano determinare notevoli variazioni delle costanti ematochimiche del sangue cui la circolazione cerebrale è particolarmente sensibile. L'animale veniva dunque intubato con sonda tracheale in gomma, immobilizzato con trietilioduro di gallamina (Flaxedil 4 mg/Kg i.v.) o con decametonio (2 mg/Kg i.v.) e sottoposto a respirazione artificiale (250 cm³/Kg/min).

La temperatura rettale è stata permanentemente controllata e mantenuta attorno ai 38°C.

Dal punto di vista emodinamico, accanto alla pressione arteriosa misurata con manometro a mercurio alla femorale, è stata registrata la pressione giugulare periferica mediante un catetere in polivinile del diametro interno di 2 o 3 mm, introdotto nella giugulare esterna e spinto in direzione periferica attraverso la mascellare interna fino in prossimità dello sbocco della vena cerebrale superiore. Il catetere, riempito di soluzione fisiologica eparinizzata, era direttamente collegato ad un manometro ad acqua. Il deflusso ematico cerebrale è stato registrato contemporaneamente alla pressione venosa cefalica mediante un breve catetere introdotto nella giugulare esterna controlaterale con le stesse modalità già descritte per la pressione giugulare periferica. L'estremità libera del catetere, fissata allo stesso livello della giugulare esterna, lasciava defluire il sangue sotto forma di una successione più o meno rapida di gocce il cui numero veniva registrato da un contagocce a relais elettronico collegato a un sommatore di Fleisch. Ad intervalli di 15 sec. il sommatore ritornava a zero: si aveva così la registrazione di una serie di punte la cui altezza era tanto maggiore quanto più elevato risultava il deflusso ematico. Il sangue raccolto veniva quindi reinfuso nell'animale, cui era stata somministrata una sostanza eparino-simile (X50 Geigy, 10-20mg/Kg i.v.), adoperando tubi in silicone e raccordi in vetro siliconati e mantenendo la velocità della reinfusione costantemente adeguata al ritmo del deflusso.

Accanto alla pressione venosa endocranica, anche la pressione venosa sistemica è stata controllata con un manometro ad acqua collegato

ad un catetere introdotto nella giugulare esterna e spinto in direzione centrale fino all'ingresso della vena nella cavità toracica.

Il pletismogramma della mucosa nasale è stato ottenuto, come già precedentemente descritto [BOVER e coll. (17)], secondo la tecnica di François-Frank che consiste nel trasformare le cavità nasali in una camera chiusa: nel nostro caso l'obliterazione dell'apertura faringea delle coane è stata ottenuta mediante un palloncino di gomma introdotto nel retrobocca e gonfiato in modo da comprimere il palato molle contro la volta del faringe; una narice veniva quindi occlusa con un tampone di cotone imbevuto di collodio, mentre nell'altra veniva inserito un tubo di gomma collegato con un manometro ad acqua per mezzo di un recipiente ermeticamente chiuso, in cui si stabiliva il collegamento aria-acqua. In queste condizioni una costrizione o una dilatazione dei vasi della mucosa nasale determinano rispettivamente un aumento o una diminuzione del volume delle cavità nasali che si traducono in una diminuzione o in un aumento del livello nel manometro connesso con il sistema chiuso delle coane.

Il deflusso ematico della lingua è stato registrato con lo stesso procedimento impiegato per il deflusso ematico cerebrale: in questo caso un catetere del diametro interno di 1 mm veniva introdotto nella vena linguale inferiore.

Il pletismogramma renale è stato registrato con l'impiego del classico oncometro di Roy, collegato ad un manometro ad acqua.

Gli spostamenti delle penne connesse al manometro a mercurio o al sommatore di Fleisch e le variazioni di livello dei manometri ad acqua sono stati simultaneamente registrati con metodo ottico su carta fotografica alta 23 cm utilizzando il fotochimografo di CONDORELLI (22).

Per la registrazione dell'elettroencefalogramma, due elettrodi di acciaio inossidabile sono stati fissati, dopo trapanazione della teca cranica, in punti simmetrici situati circa 8-10 mm lateralmente alla linea mediana e 2-3 mm anteriormente alla sutura coronale; un terzo elettrodo è stato fissato nella squama dell'occipitale sulla linea mediana in un punto equidistante dalla protuberanza occipitale esterna e dal margine dorsale del foro occipitale. Sono state registrate su elettroencefalografo Grass a 4 canali le derivazioni bipolari frontali e monopolari frontali e cerebellari: per queste ultime l'elettrodo indifferente veniva fissato sottocute in zona cervicale. In qualche caso, per evitare il traumatismo della trapanazione cranica, l'attività elettrica cerebrale è stata registrata con derivazioni bipolari fra elettrodi a spillo introdotti sottocute in zone corrispondenti alle aree frontali, parietali e occipitali.

RISULTATI

Nell'animale anestetizzato, curarizzato e mantenuto in respirazione artificiale, la stricnina alla dose di 0,2-0,5 mg/Kg i.v., determina una netta ipertensione venosa cefalica che, in base alle nostre precedenti esperienze, sta a indicare un aumento del flusso ematico cerebrale. Talora ad esso si associa una reazione ipertensiva arteriosa che non permette di precisare il meccanismo dell'iperemia cerebrale indotta dalla stricnina; comunque in un numero discreto di esperienze le variazioni della pressione arteriosa risultano modeste o del tutto assenti: in questi casi l'aumento della pressione giugulare periferica e quindi del flusso ematico cerebrale non può essere altrimenti spiegato se non con una vasodilatazione attiva cerebrale.

Le diverse condizioni sperimentali e in particolar modo il tipo di anestesia hanno una chiara influenza sull'azione vascolare cerebrale stricnica: lo si può constatare quando si considerino i vari tipi di risposte vascolari endocraniche all'alcaloide tenendo conto del carattere più o meno attivo delle variazioni del regime circolatorio endocranico. Sotto questo punto di vista mentre le modificazioni opposte della pressione arteriosa e della pressione venosa cefalica hanno un significato ben preciso, evidenti difficoltà di interpretazione offrono le variazioni della pressione giugulare periferica che si associno a modificazioni pressorie arteriose dirette nello stesso senso, come frequentemente si verifica nel caso delle risposte vascolari cerebrali alla stricnina. La necessità di suddividere in vari tipi l'azione vascolare cerebrale dell'alcaloide osservata nelle diverse condizioni sperimentali, ci ha indotto a distinguere, secondo un criterio arbitrario, quattro gruppi di risposte vascolari cerebrali.

Un primo gruppo comprende quei casi in cui la stricnina determinava una intensa ipertensione venosa che, espressa in mm/Hg, fosse superiore almeno alla metà della contemporanea risposta ipertensiva arteriosa. Un esempio di questi casi, che rappresentano il gruppo delle risposte vasodilatatrici cerebrali attive alla stricnina, è dato dal grafico della fig. 3 B in cui si osserva un aumento della pressione venosa cefalica di 21,5 cm/H₂O corrispondenti a 16 mm/Hg, con una risposta ipertensiva arteriosa di 10 mm/Hg. In un secondo gruppo rientrano i casi in cui l'ipertensione venosa cefalica espressa in mm/Hg aveva un valore compreso fra 1/2 e 1/7 del contemporaneo aumento della pressione arteriosa. Un esempio di questo gruppo che rappresenta le risposte va-

scolari cerebrali di natura incerta, è dato dal grafico della fig. 3 C (aumento della pressione giugulare periferica di 8,5 cm/H₂O equivalenti a 6,3 mm/Hg, con ipertensione arteriosa di 30 mm/Hg). In un terzo gruppo che comprende le risposte vascolari cerebrali di tipo passivo, gli

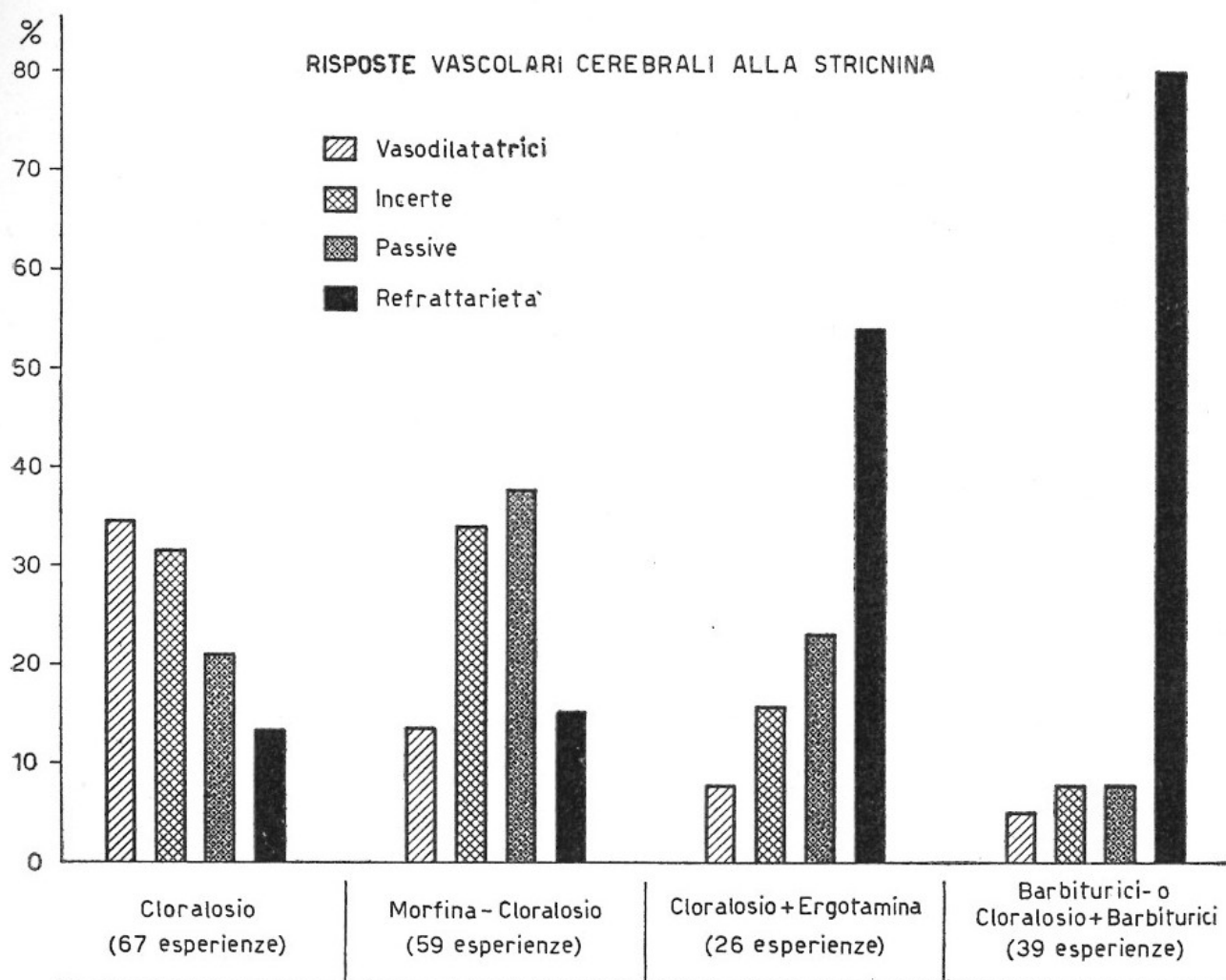


Fig. 1. - Frequenza dei vari tipi di risposta vascolare cerebrale alla stricnina, nei cani in diverse condizioni di anestesia.

aumenti della pressione venosa cefalica espressi in mm/Hg sono inferiori a 1/7 del contemporaneo aumento pressorio arterioso: ne è un esempio il grafico della fig. 7 B (aumento della pressione venosa cefalica di 6,5 cm/H₂O equivalenti a 4,8 mm/Hg, ipertensione arteriosa di 45 mm/Hg). Un quarto gruppo comprende infine i casi in cui la stricnina non ha dato alcuna significativa modificazione emodinamica.

La Fig. 1 riassume secondo questo criterio i vari tipi di risposte all'alcaloide convulsivante ottenute in quattro diverse condizioni sperimentali:

a) animali cloralosati; b) animali in anestesia morfino-cloralosica, c) cani

cloralosati e successivamente trattati con ergotamina (10-50 $\mu\text{g/Kg}$ i.v.); d) cani in anestesia barbiturica o cani cloralosati e successivamente trattati con barbiturici. Risulta evidente la notevole frequenza di reazioni vasodilatatrici cerebrali attive negli animali cloralosati e la prevalenza di modificazioni passive della circolazione cerebrale o di refrattarietà vascolare alla stricnina negli animali trattati con barbiturici.

Già in base a questa analisi schematica è dunque possibile distinguere due gruppi fondamentali di esperienze, rappresentati dagli animali cloralosati da un lato e da quelli trattati con barbiturici dall'altro: al primo si avvicina il gruppo degli animali in anestesia morfino-cloralosica, mentre il secondo presenta evidenti analogie con le esperienze condotte sugli animali trattati con ergotamina. L'analisi qualitativa dell'azione vascolare cerebrale della stricnina può ulteriormente illuminare le differenze che anche sotto questo aspetto presentano i due gruppi di esperienze.

A) CANI IN ANESTESIA CLORALOSICA.

Il gruppo di esperienze condotte sui cani in anestesia cloralosica ha offerto con la massima frequenza chiari esempi di risposte vasodilatatrici attive alla stricnina. Esse si ottengono con le dosi medie di stricnina (0,2-0,5 mg/Kg i.v.), mentre le dosi più elevate portano anche a intense reazioni ipertensive arteriose. Quindi la assenza di sicure risposte vasodilatatrici cerebrali alla stricnina osservata in certe esperienze di questo gruppo si identifica con una insensibilità vascolare cerebrale all'azione delle medie dosi di stricnina. E' interessante constatare, ai fini della discussione di questi fenomeni, che un certo legame esiste fra la reattività del circolo cerebrale alle medie dosi di stricnina e il tipo di risposta vascolare encefalica all'adrenalina: in un gruppo di 46 animali cloralosati la risposta vascolare cerebrale all'adrenalina era in partenza di tipo vasocostrittore nell'80% dei cani che risposero alla successiva somministrazione di medie dosi di stricnina con una netta reazione vasodilatatrice endocranica attiva, mentre il 94% dei cani che non presentavano una sicura vasodilatazione cerebrale stricnica era in partenza refrattario all'azione vasocostrittrice encefalica del mediatore simpatico (Fig. 2).

Per quanto riguarda i caratteri delle azioni vascolari cerebrali della stricnina, i più tipici effetti delle medie dosi (0,2-0,5 mg/Kg i.v.) si rivelano sotto forma di un marcato aumento della pressione giugulare pe-

riferica che inizia dopo 15-40 secondi dall'iniezione, si svolge in maniera rapida oppure più progressiva e raggiunge il suo pieno sviluppo entro

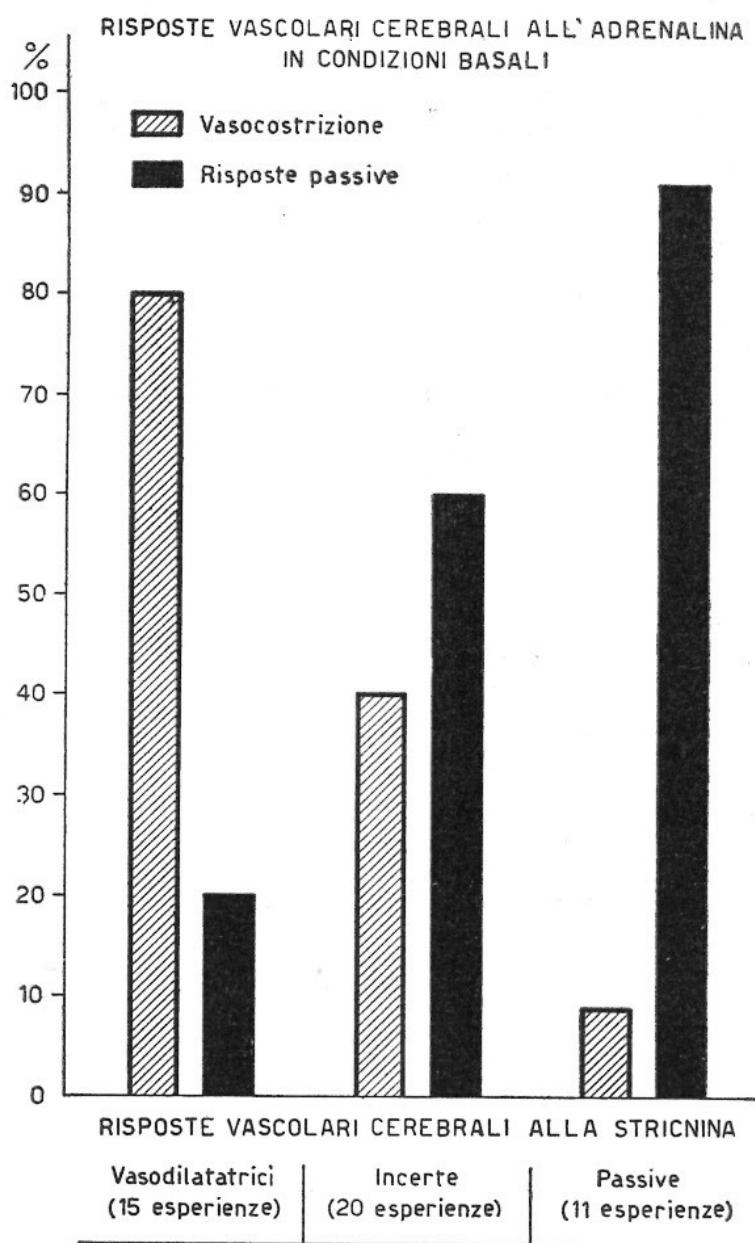


Fig. 2. - *Frequenza dei vari tipi di risposta vascolare cerebrale all'adrenalina in condizioni basali, nei cani con diverso tipo di reattività alla stricnina.*

2 minuti dalla somministrazione dell'alcaloide. La figura 3 dà alcuni esempi degli effetti vascolari della stricnina: innanzitutto l'assenza di modificazioni della pressione venosa sistemica, che sta ad indicare la genesi periferica dell'iperemia cefalica indotta dalla stricnina (fig. 3 A); in secondo luogo lo stretto parallelismo che esiste fra le variazioni della pressione giugulare periferica e quelle del deflusso ematico cerebrale

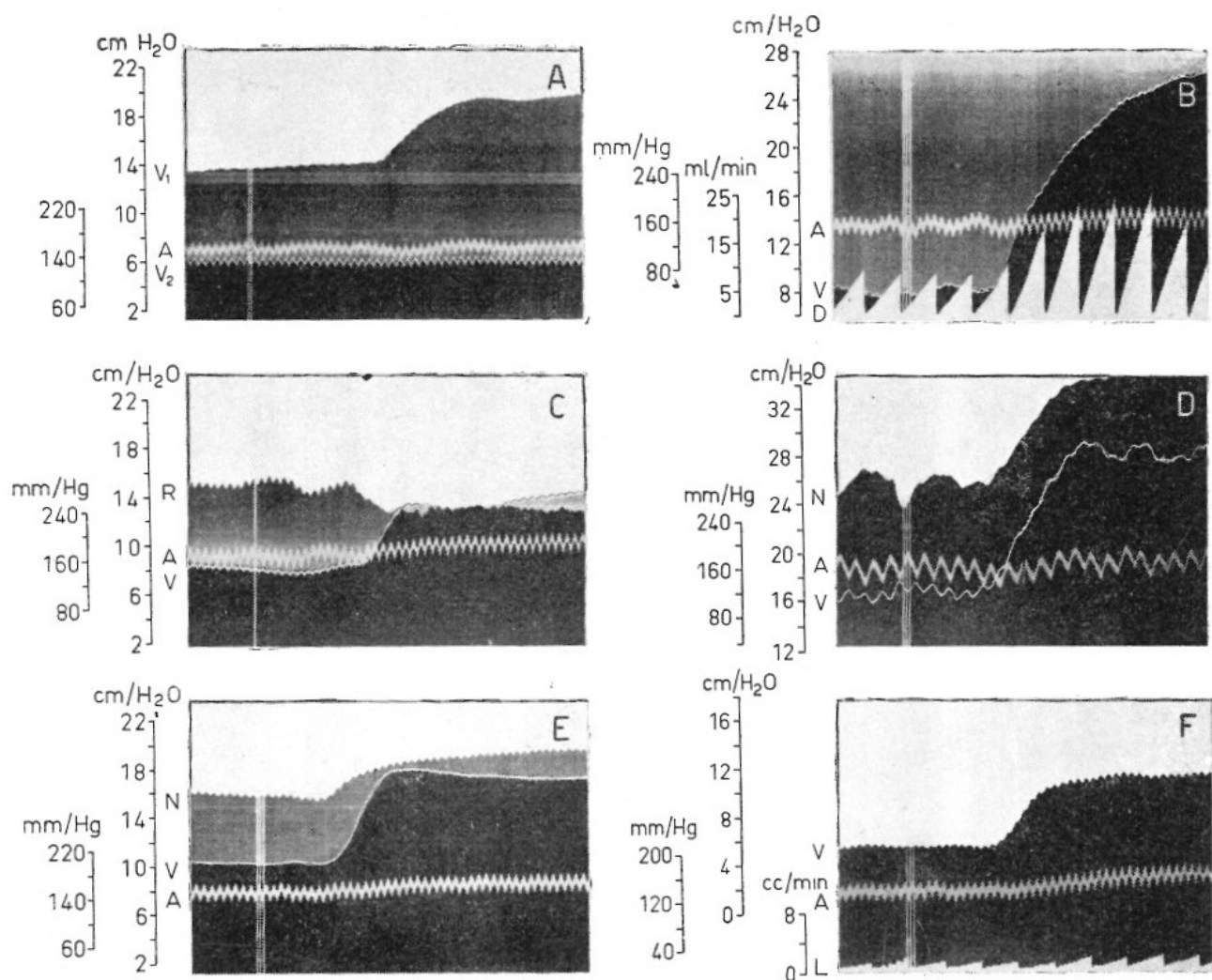


Fig. 3. - Esempi degli effetti stricnici sulla circolazione cerebrale, sui distretti vascolari extracranici e sul circolo renale.

In tutti i tracciati: A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); D: deflusso ematico della vena cerebrale superiore (cm^3/min); L: deflusso ematico della vena linguale inferiore (cm^3/min); N: pletismogramma delle cavità nasali; R: pletismogramma renale.

Nei tracciati B, C, D, E, F: V: pressione giugulare periferica ($\text{cm}/\text{H}_2\text{O}$).

Nel tracciato A: V_1 : pressione giugulare periferica ($\text{cm}/\text{H}_2\text{O}$); V_2 : pressione venosa sistemica ($\text{cm}/\text{H}_2\text{O}$).

Tracciato A: Cane ♀ Kg. 12 (3-2-'36), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 0.5 mg/Kg i.v.

Tracciato B: Cane ♂ kg. 10 (20-3-'37), Cloralosio (100 mg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 0.5 mg/Kg i.v.

Tracciato C: Cane ♂ Kg. 16 (24-7-'36), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 0.5 mg/Kg i.v.

Tracciato D: Cane ♂ Kg. 21 (7-3-'37), Morfina (0.7 mg/Kg s.c.), Cloralosio (80 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 0.3 mg/Kg i.v.

Tracciato E: Cane ♀ Kg. 9 (17-5-'37), Morfina (0.7 mg/Kg s.c.), Cloralosio (50 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 0.3 mg/Kg i.v.

Tracciato F: Cane ♂ Kg. 8 (18-7-'38), Cloralosio (100 mg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 0.3 mg/Kg i.v.

(fig. 3 B); infine gli effetti osservati contemporaneamente su altri distretti vascolari, in particolare la vasocostrizione renale non molto accentuata (fig. 3 C), la vasodilatazione più o meno intensa a carico della mucosa nasale (fig. 3 D, 3 E), l'assenza di sicure modificazioni attive nel distretto circolatorio linguale (fig. 3 F). In queste condizioni sperimentali la vasodilatazione cerebrale stricnica è di lunga durata: essa può anche persistere per più di un'ora quando all'iniezione dell'alcaloide convulsivante non si facciano seguire somministrazioni di sostanze capaci di abolirne l'azione vascolare.

Parallela alla vasodilatazione cerebrale ottenuta con queste dosi di stricnina è la modificazione della reattività vascolare encefalica ai far-

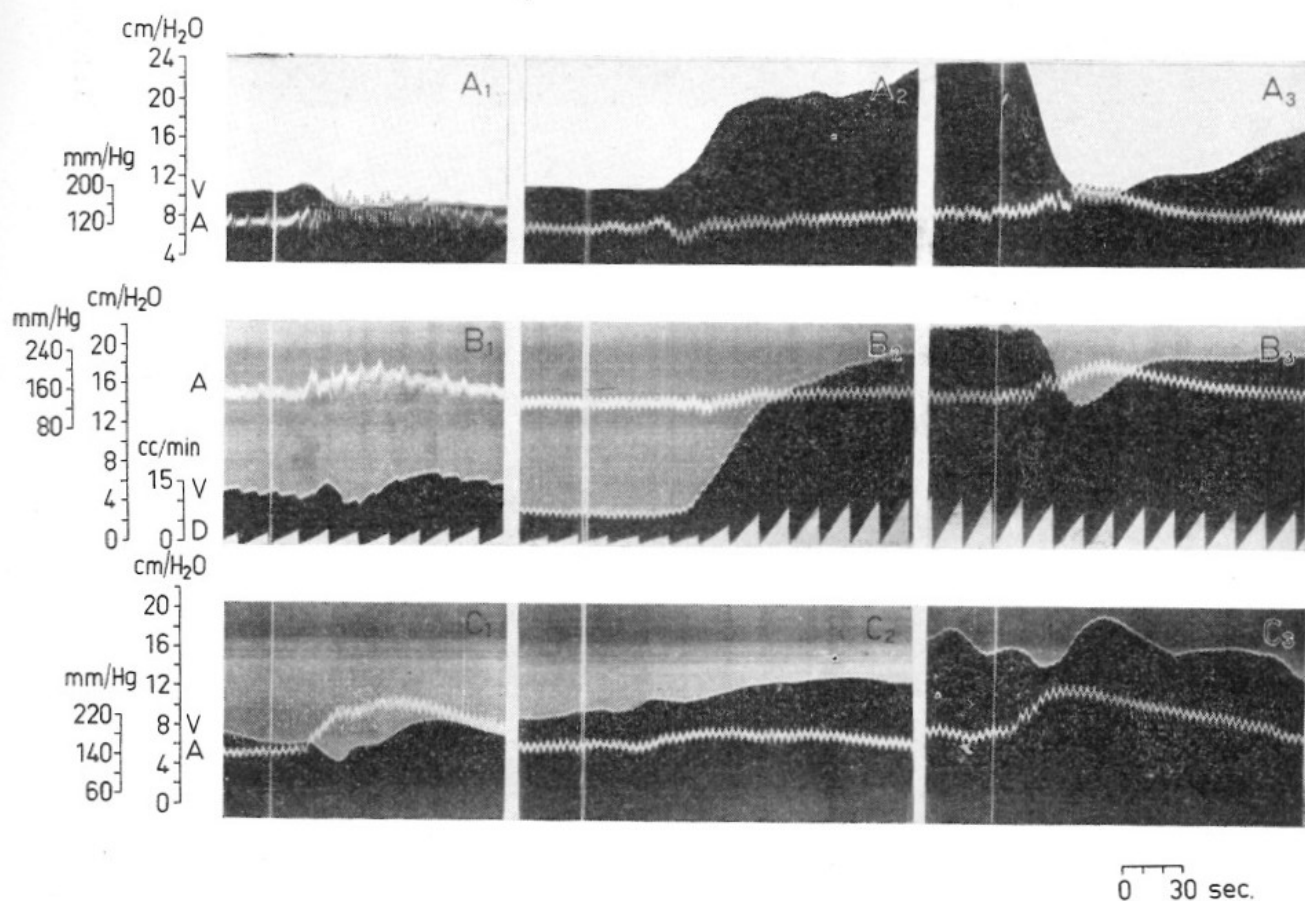


Fig. 4. - Azione vascolare cerebrale dell'adrenalina prima e dopo la somministrazione di dosi medie (A e B) e di dosi forti (C) di stricnina.

In tutti i tracciati: A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); D: deflusso ematico della vena cerebrale superiore (cm³/min); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O).

Tracciati A: Cane ♂ Kg. 41 (20-9-'56), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale A₁: Adrenalina 1 µg/Kg i.v.; A₂: Stricnina 0.5 mg/Kg i.v.; A₃: Adrenalina 1 µg/Kg i.v.

Tracciati B: Cane ♂ Kg. 48 (18-10-'56), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale B₁: Adrenalina 1 µg/Kg i.v.; B₂: Stricnina 0.3 mg/Kg i.v.; B₃: Adrenalina 1 µg/Kg i.v.

Tracciati C: Cane ♀ Kg. 26 (9-4-'56), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale C₁: Adrenalina 1 µg/Kg i.v.; C₂: Stricnina 2 mg/Kg i.v.; C₃: Adrenalina 1 µg/Kg i.v.

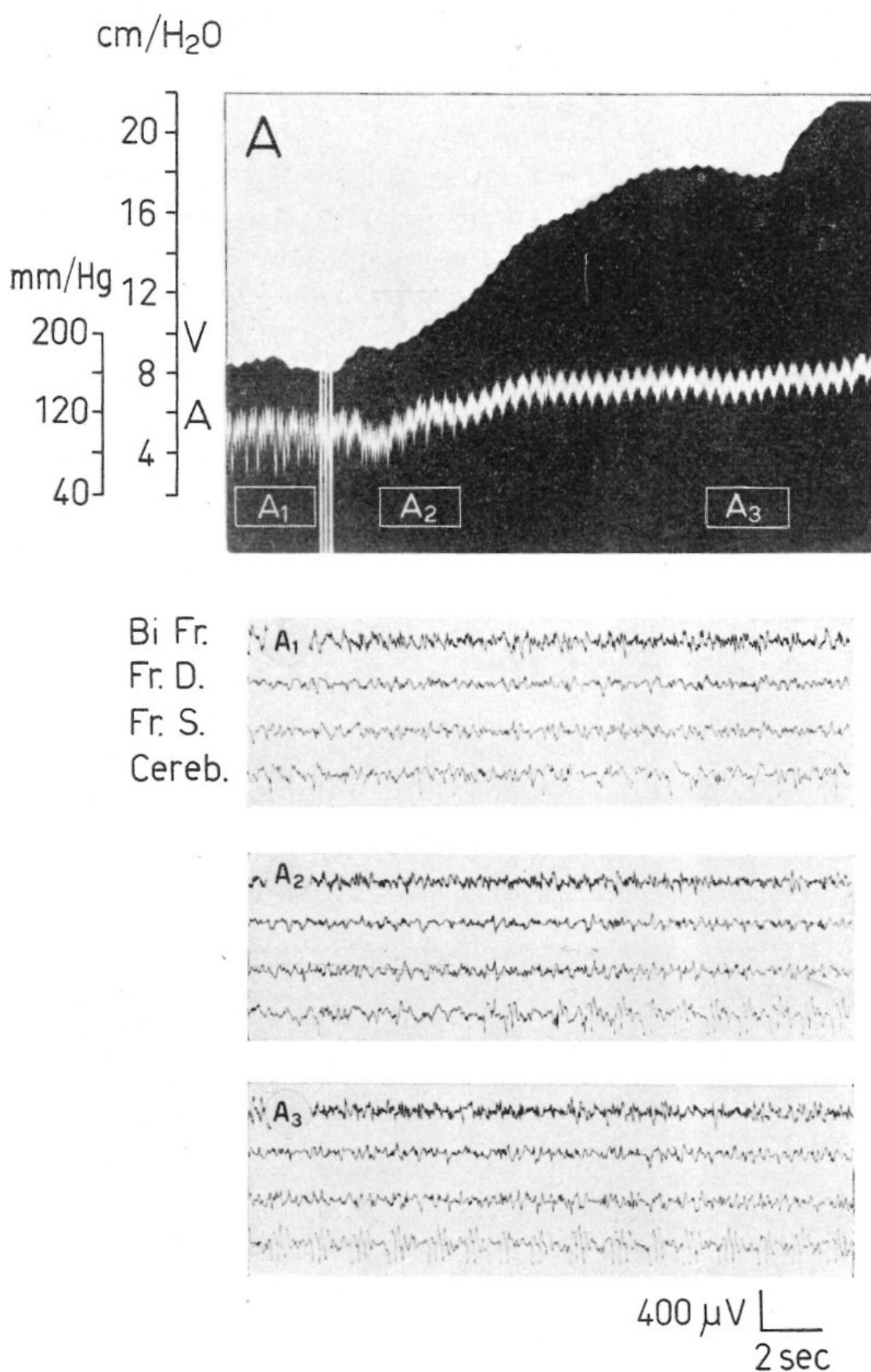
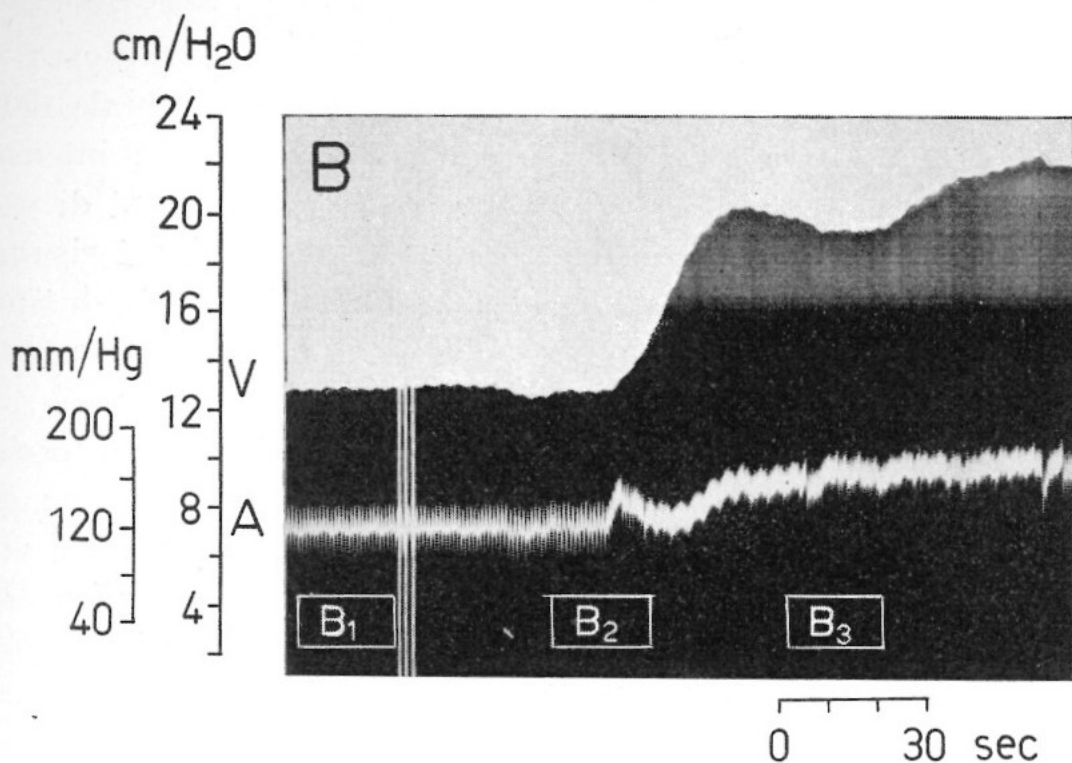


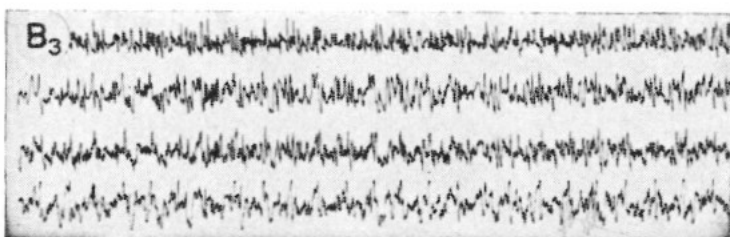
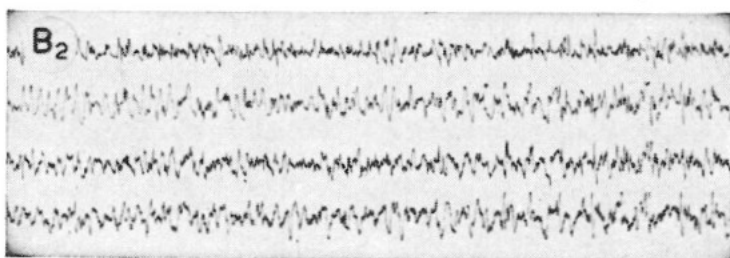
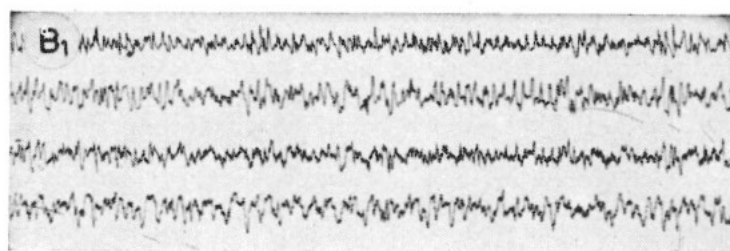
Fig. 5. - Azione vascolare cerebrale ed elettroencefalografica di medie dosi di stricnina nel cane cloralosato.

In tutti i tracciati: A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali A₁-A₃ e B₁-B₃ indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.

Tracciati A: Cane ♂ Kg. 9 (18-9-'37), Morfina (1.5 mg/Kg s.c.), Clo-



Bi Fr.
Fr. D.
Fr. S.
Cereb.



400 μ V 
2 sec

ralosio (60 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale in A: Stricnina 0.4 mg/Kg i.v.; l'iniezione era stata preceduta da una prima somministrazione di 0.05 mg/Kg di stricnina.

Tracciati B: Cane ♀ Kg. 11 (12-9-'57), Morfina (1.5 mg/Kg s.c.), Cloralosio (60 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale in B: Stricnina 0.3 mg/Kg i.v.

maci costrittori. Come già abbiamo avuto modo di segnalare [BOVET e coll. (17); CARPI e VIRNO (18, 20)], l'azione vasocostrittrice cerebrale dell'adrenalina, della noradrenalina, dell'ergotamina è molto più intensa quando il distretto circolatorio endocranico si trovi in condizioni di vasodilatazione stricnica. Ne è un esempio la Fig. 4 A e B da cui risulta come la stricnina possa anche far ricomparire la normale risposta di tipo costrittore in un animale inizialmente refrattario all'azione vasocostrittrice cerebrale dell'adrenalina.

Mentre in questo gruppo di esperienze sono stati rari i casi di totale insensibilità all'azione vascolare della stricnina, un ristretto numero di animali era in grado di reagire solo a dosi decisamente elevate dell'alcaloide (1-5 mg/Kg i.v.): gli aumenti della pressione venosa cefalica osservati in questi casi risultavano spesso di natura incerta per l'associazione con una marcata reazione ipertensiva arteriosa. Non mancano tuttavia anche in questo gruppo esempi di vasodilatazione cerebrale attiva e duratura, ma una chiara differenza distingue questo tipo di azione stricnica dagli effetti vascolari cerebrali delle dosi più modeste dell'alcaloide: malgrado il notevole aumento della pressione giugulare periferica e quindi del flusso ematico cerebrale non si osserva mai in queste condizioni alcuna significativa risposta vasocostrittrice encefalica alla adrenalina (Fig. 4 C).

D'altra parte un'analisi elettroencefalografica condotta parallelamente alla registrazione degli effetti vascolari, ha permesso di rivelare l'esistenza di nette differenze negli effetti sull'attività elettrica encefalica esercitati dalle piccole e dalle forti dosi di stricnina. In accordo a quanto osservato da altri [JOHNSON (23); MARKHAM e coll. (24); PURPURA e GRUNDFEST (25)]; abbiamo potuto constatare che gli effetti più caratteristici delle dosi modeste di stricnina (0,1-0,5 mg/Kg) si evidenziano soprattutto sull'attività elettrica cerebellare. A questo livello è possibile osservare, dopo 20-40 sec. dall'iniezione, la comparsa di spikes ritmiche cerebellari: di voltaggio in genere superiore ai 200 μ V esse si succedono, isolate o riunite a gruppi di 2-3, a intervalli regolari con una frequenza che oscilla fra i 2 e i 4 c/s (Fig. 5). Sulla corteccia cerebrale gli effetti di queste dosi di stricnina sono meno tipici: si possono talora osservare quadri di attivazione o più spesso un aumento della frequenza con comparsa di rare e irregolari spikes isolate. Come già si è detto per gli effetti vascolari questo quadro elettroencefalografico persiste per lungo tempo senza modificazioni.

Viceversa le forti dosi di stricnina portano alla comparsa di un quadro convulsivo conclamato esteso sia a livello cerebellare che cere-

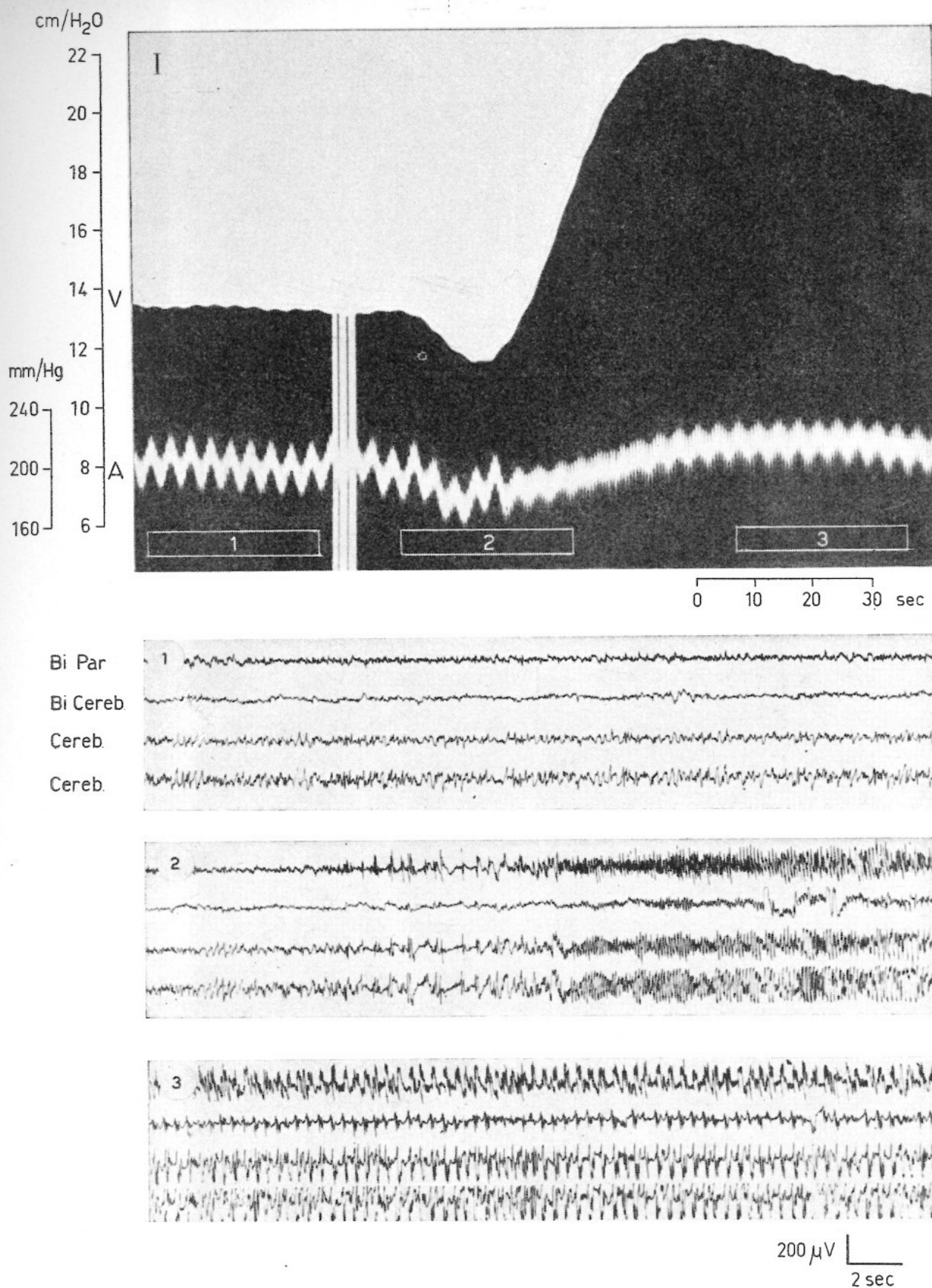
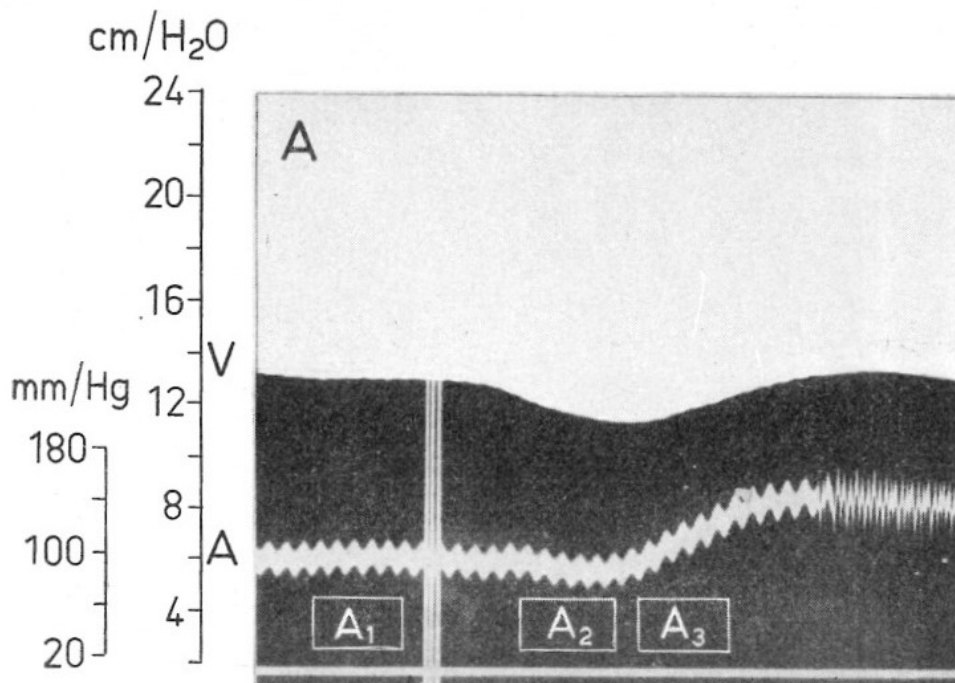


Fig. 6. - Azione vascolare ed elettroencefalografica di forti dosi di stricnina nel cane cloralosato.

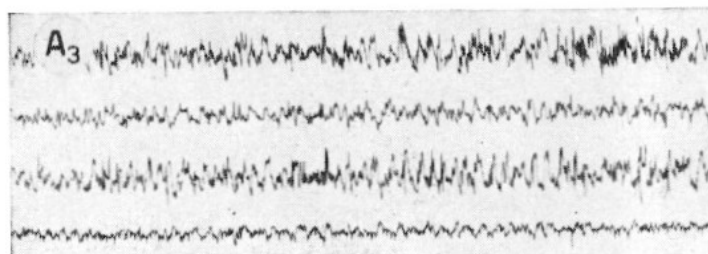
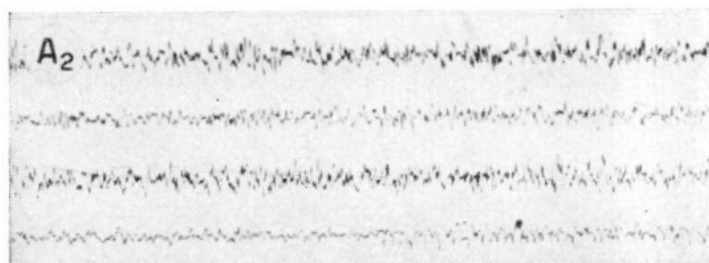
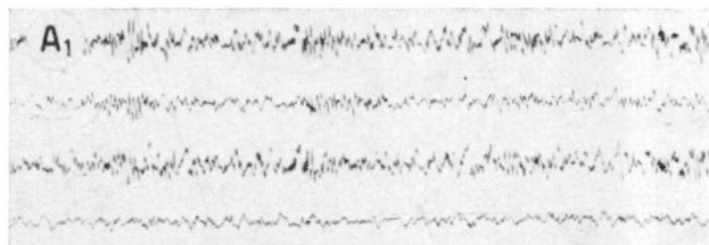
A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali 1-3 indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.

Cane ♀ Kg. 17 (22-7-'57), Morfina (0.7 mg/Kg s.c.), Cloralosio (50 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale.

Al segnale in I: Stricnina 5 mg/Kg i.v.; l'iniezione era stata preceduta da una prima somministrazione di 1.5 mg/Kg di stricnina.



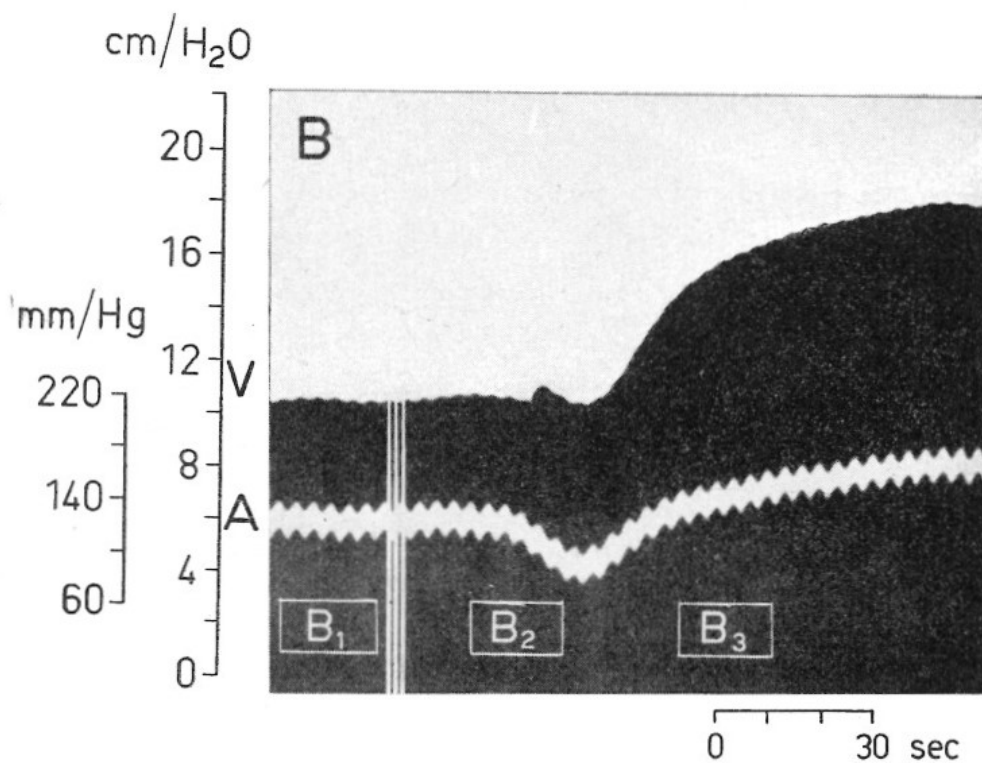
Bi. Fr.
Fr. D.
Fr. S.
Cereb.



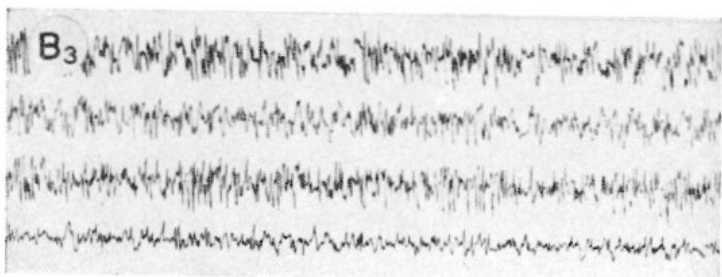
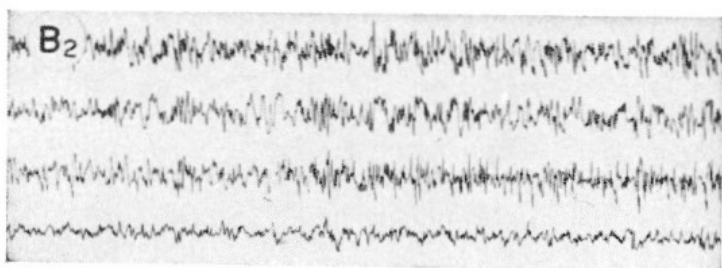
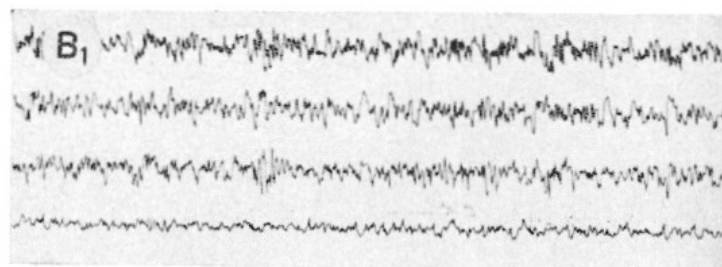
400 μ V 
2 sec

Fig. 7. - Effetti vascolari ed elettroencefalografici di forti dosi di stricnina nell'animale in anestesia barbiturica.

In tutti i tracciati: A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali A₁-A₃ e B₁-B₃ indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.



Bi. Fr.
Fr. D.
Fr. S.
Cereb.



400 μ V 
2 sec

Tracciati A: Cane σ Kg. 10 (8-1-'58), Numal (40 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale in A: Stricnina 2 mg/Kg i.v.

Tracciati B: Cane σ Kg. 16 (29-11-'57), Numal (50 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale in B: Stricnina 2 mg/Kg i.v.

brale e caratterizzato dalla rapida e frequentissima successione di ampi potenziali: anche questo quadro persiste immutato per lunga durata di tempo (Fig. 6).

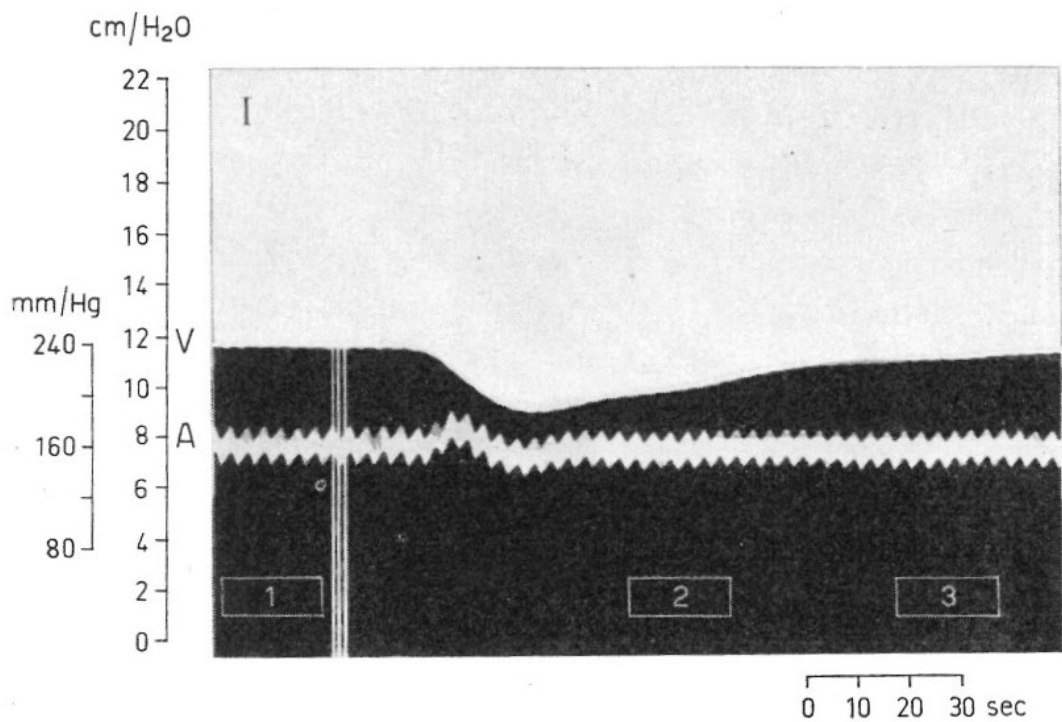
Va particolarmente sottolineato il dato che riguarda i rapporti fra l'azione vascolare e quella elettroencefalografica stricnica: molto spesso i fenomeni elettrici o quelli circolatori iniziano simultaneamente ed anche nei casi in cui le manifestazioni elettroencefalografiche precedevano quelle vascolari, l'intervallo fra l'inizio delle prime e quello delle seconde non ha mai superato i 10 sec. In una serie di 7 esperienze in cui questo dato ha potuto essere esattamente valutato il valore medio della latenza dei fenomeni vascolari rispetto a quelli elettroencefalografici è risultato di $4,0 \pm 1,93$ secondi con limiti di fiducia, per una probabilità del 95%, di 0 e 8,75 secondi. Questa constatazione vale sia per le dosi modeste (fig. 5) come per le dosi forti di stricnina (fig. 6).

B) CANI IN ANESTESIA BARBITURICA E CANI CLORALOSATI TRATTATI CON BARBITURICI O ERGOTAMINA.

La riunione in un unico gruppo di questi tre tipi di esperienze è giustificata dal fatto che gli effetti esercitati dalla stricnina negli animali anestetizzati con barbiturici sono praticamente sovrapponibili a quelli ottenuti nei cani cloralosati e trattati con dosi anche modeste di barbiturici (10-20 mg/Kg i.v. di aprobarbital, pentobarbital, thiopental, evipan) o di ergotamina (10-50 µg/Kg i.v.).

Dal punto di vista vascolare due caratteristici aspetti distinguono questo gruppo di esperienze. In primo luogo il circolo cerebrale risulta scarsamente sensibile agli effetti stricnici: infatti solo le dosi superiori a 1 mg/Kg i.v. possono provocare un aumento della pressione giugulare periferica; in questi casi l'ipertensione venosa cefalica si accompagna ad aumenti più o meno cospicui della pressione arteriosa, ma nel confronto delle diverse esperienze nessun chiaro rapporto esiste fra i due fenomeni: reazioni pressorie arteriose di uguale intensità si associano ad aumenti ora minimi ora più marcati della pressione giugulare periferica (Fig. 7). In secondo luogo gli effetti vascolari cerebrali della stricnina non sono in grado di far riapparire l'azione vasocostrittrice encefalica dell'adrenalina: è ben raro infatti osservare in questi casi una risposta vasocostrittrice endocranica al mediatore simpatico dopo la comparsa della iperemia encefalica stricnica.

Sul piano elettroencefalografico si conferma, in questo gruppo di esperienze la minore sensibilità agli effetti stricnici, ma la constatazione

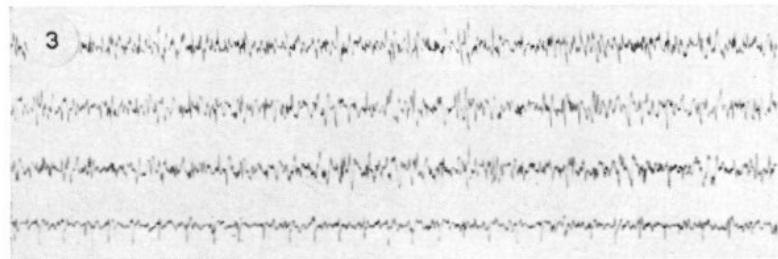
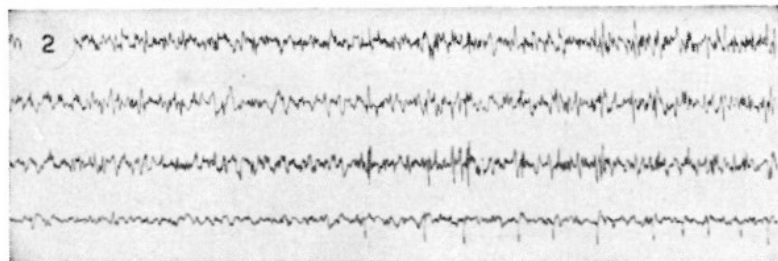
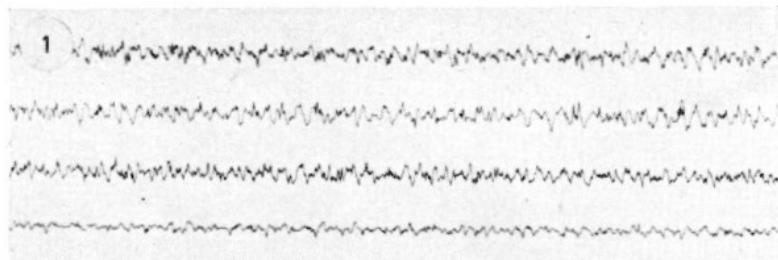


Bi Fr.

Fr. D.

Fr. S.

Cereb



400 μ V
2 sec

Fig. 8. - Effetti vascolari ed elettroencefalografici di medie dosi di stricnina nell'animale cloralosato e trattato con barbiturici.

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali 1-3 indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.

Cane σ Kg. 11 (11-11-'57), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Pentothal (30 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Strychnina 1 mg/Kg i.v.

più interessante deriva dal confronto dei tracciati elettroencefalografici e di quelli vascolari: al contrario di quanto si ha negli animali cloralosati gli effetti stricnici esclusivamente o prevalentemente localizzati a livello cerebellare non si associano ad alcuna risposta vasodilatatrice cerebrale (Fig. 8). Viceversa un soddisfacente parallelismo esiste fra i fenomeni elettroencefalografici stricnici cerebrali e le risposte vascolari encefaliche: nelle diverse esperienze l'iperemia cerebrale stricnica è tanto più marcata quanto più intense sono le risposte elettroencefalografiche cerebrali all'alcaloide (Fig. 7). Questo è particolarmente significativo quando si ricordi la relativa indipendenza fra l'aumento della pressione giugulare periferica e la risposta ipertensiva arteriosa alla stricnina. Un'ultima differenza nel confronto del gruppo dei cani cloralosati è data dall'evidente periodo di latenza che intercorre fra la comparsa dei fenomeni elettroencefalografici stricnici e l'inizio della risposta vascolare cerebrale: esso non è mai stato inferiore ai 15 secondi e il suo valore medio, in una serie di 7 esperienze, è risultato di $25,71 \pm 3,72$ secondi con limiti di fiducia, per una probabilità del 95%, di 16,60 e 34,82 secondi.

C) FENOMENI STRICNICI PERIODICI.

Mentre le reazioni vascolari ed elettroencefalografiche alla stricnina finora descritte, hanno la caratteristica di essere stabili nel tempo, relativamente almeno a periodi di osservazione di 1-2 ore, le dosi massimali dell'alcaloide (2-5 mg/Kg i.v.) provocano nei cani trattati con barbiturici o ergotamina, risposte vascolari ed elettroencefalografiche di carattere instabile o di tipo periodico che per i loro particolari aspetti meritano una trattazione separata.

I fenomeni stricnici instabili costituiscono una forma di passaggio verso le reazioni tipicamente periodiche: essi sono caratterizzati sul piano vascolare da un aumento marcato ma transitorio della pressione giugulare periferica che tende successivamente a diminuire per stabilizzarsi su valori discretamente più elevati di quelli che precedevano l'iniezione dell'alcaloide (Fig. 9). Dal punto di vista elettroencefalografico la risposta cerebrale assume inizialmente l'aspetto di una reazione convulsiva conclamata che si sviluppa durante il primo rapido aumento della pressione giugulare periferica: essa va poi attenuandosi e si trasforma, durante la fase di riduzione della pressione venosa cefalica, in un quadro caratterizzato dalla frequente successione di spikes isolate (Fig. 9).

Attraverso questo tipo di risposta si giunge ai tipici fenomeni stric-

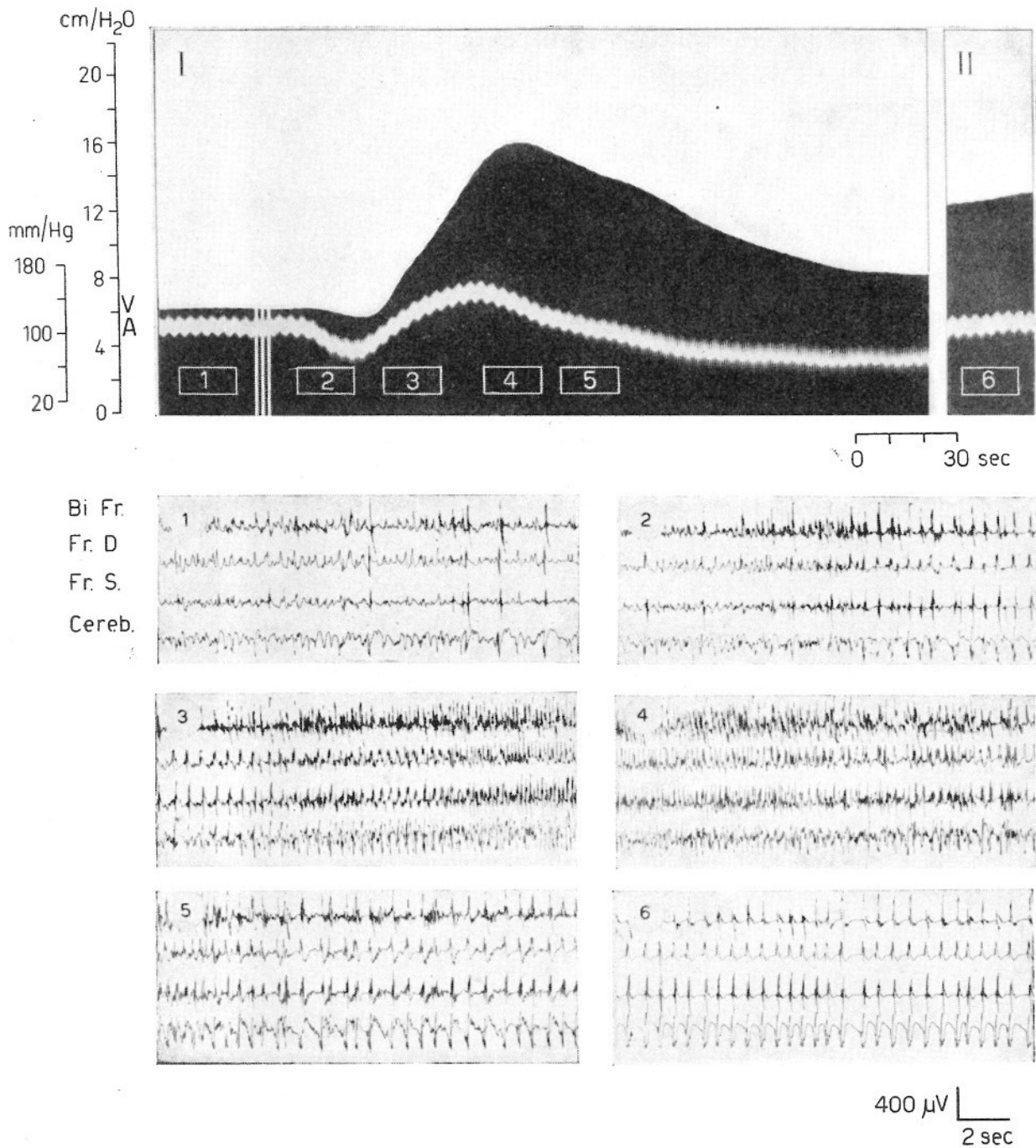


Fig. 9. - Reazioni stricniche instabili nel cane in anestesia barbiturica.

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali 1-6 indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.

Cane ♀ Kg. 11 (23-9-'57), Numal (50 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale.

I: al segnale Stricnina 5 mg/Kg i.v.

II: tracciato registrato dopo un intervallo di 5 min.

nici periodici. Dal punto di vista vascolare essi sono caratterizzati dalla comparsa di ampie e ritmiche oscillazioni della pressione venosa cefalica: esse iniziano con lento e graduale aumento seguito da riduzione con

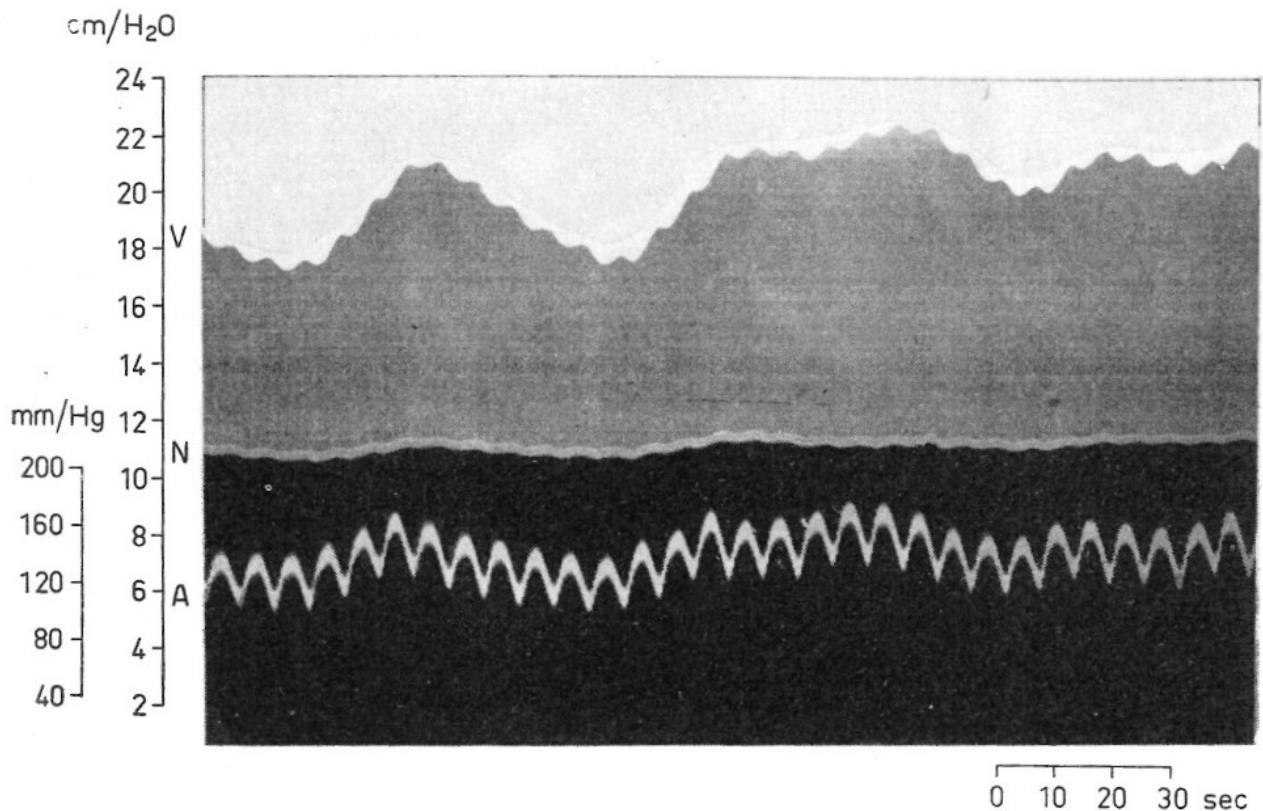


Fig. 10. - Fenomeni vascolari cerebrali ritmici da forti dosi di stricnina nell'animale cloralosato e trattato con ergotamina; assenza di fenomeni ritmici del distretto vascolare nasale.

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); N: pletismogramma della cavità nasale; V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O).

Cane ♂ Kg. 12 (22-6-36), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.), Ergotamina (10 µg/Kg i.v.), Flaxedil (4 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Il tracciato è stato registrato 3 min. dopo la somministrazione di 3 mg/Kg i.v. di stricnina.

successiva stabilizzazione su valori più o meno equivalenti a quelli iniziali; un nuovo identico ciclo di variazioni della pressione giugulare periferica fa seguito al primo ed il processo continua regolarmente a ripetersi coi medesimi caratteri per lunga durata di tempo. Un esempio di questo tipo di azione si ha nella fig. 10 che ne illustra un altro aspetto caratteristico: l'assenza cioè di analoghe variazioni ritmiche del regime circolatorio nella mucosa nasale. In questo come negli altri esempi qui riportati è chiaro che alle oscillazioni ritmiche della pressione venosa cefalica si associano variazioni della pressione arteriosa dirette nello stesso senso. Ma i due fenomeni non hanno un comportamento sovrapponibile nel tempo: mentre la caduta della pressione giugulare perife-

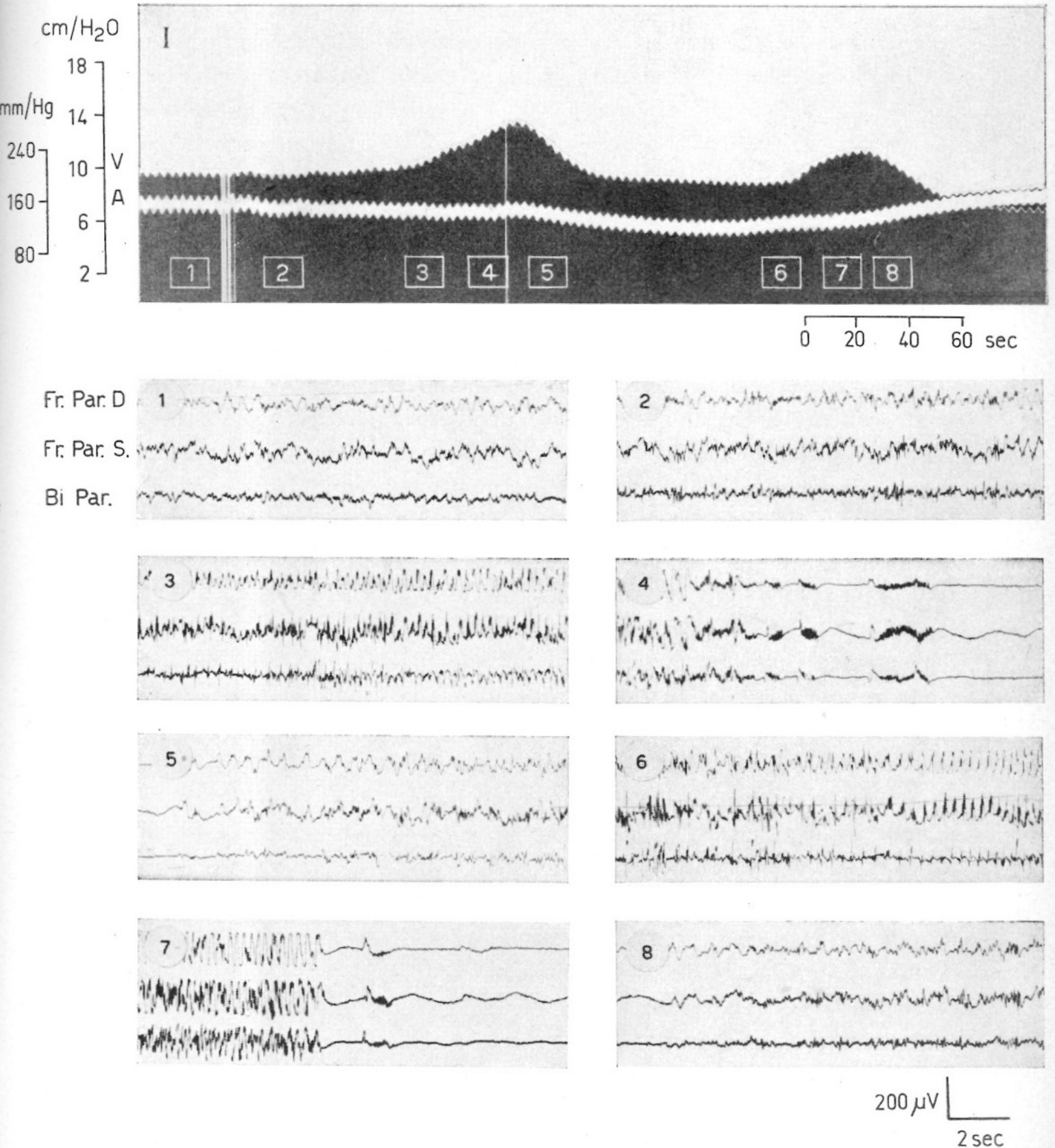


Fig. 11. - *Fenomeni vascolari ed elettroencefalografici ritmici nel cane spinale.*

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali 1-8 indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.

Cane ♀ Kg. 12 (13-2-'58), sezione midollare in C₁, Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Stricnina 2 mg/Kg i.v.

rica e della pressione arteriosa sono pressoché simultanee, la fase di aumento della pressione arteriosa è decisamente più precoce e rapida di quella che si osserva nei riguardi della pressione giugulare periferica. Già su questa base si può affermare che le oscillazioni ritmiche della pressione venosa cefalica non sono un fenomeno di natura esclusivamente passiva: lo conferma del resto il fatto che nel cane a midollo sezionato in C_1 si possono ottenere con forti dosi di stricnina le stesse oscillazioni ritmiche della pressione giugulare periferica senza alcuna sincrona variazione della pressione arteriosa (Fig. 11). Anche dal punto di vista elettroencefalografico si osservano in questi casi fenomeni ritmici: dopo una latenza di 20-40 sec. dall'iniezione di stricnina compaiono fenomeni convulsivi conclamati della durata di 30-90 sec. che vengono bruscamente interrotti da una breve fase di silenzio elettrico (6-20 sec.); ad essa fa seguito un periodo di spikes isolate che facendosi progressivamente più frequenti, evolvono in una nuova fase convulsiva conclamata. Il confronto del tracciato vascolare e di quello elettroencefalografico dimostra che l'aumento della pressione giugulare periferica inizia nella fase delle convulsioni conclamate e che la sua brusca caduta si verifica durante o poco dopo il periodo di silenzio elettrico; la successiva fase delle spikes isolate corrisponde al periodo di stabilizzazione della pressione venosa cefalica. In tutti i casi in cui la stricnina ha dato origine ai fenomeni ritmici or ora descritti questi rapporti temporali fra modificazioni vascolari e variazioni dell'attività elettrica cerebrale si sono costantemente ripetuti per lunga durata di tempo (Fig. 11 e Fig. 12). Solo quando le fasi convulsive cicliche si succedevano a intervalli molto brevi (10-20 sec.) la pressione giugulare periferica non era più in grado di seguire le variazioni dell'attività elettrica cerebrale e si manteneva quindi con irregolari oscillazioni su valori piuttosto elevati. Il fenomeno è stato da noi osservato piuttosto raramente: esso trova comunque una corrispondenza nelle osservazioni di JASPER e ERICKSON ⁽¹³⁾ sui quadri convulsivi ciclici ottenuti con metrazolo nei gatti in anestesia barbiturica leggera. In questi casi sono state descritte fasi convulsive della durata di 10-20 sec. che si succedevano a intervalli di 15-20 sec.: mentre il pH corticale subiva variazioni sincrone a quelle elettroencefalografiche (caduta nella fase convulsiva, ripresa nel periodo di quiescenza) il flusso ematico corticale anche in queste osservazioni rimaneva costantemente elevato.

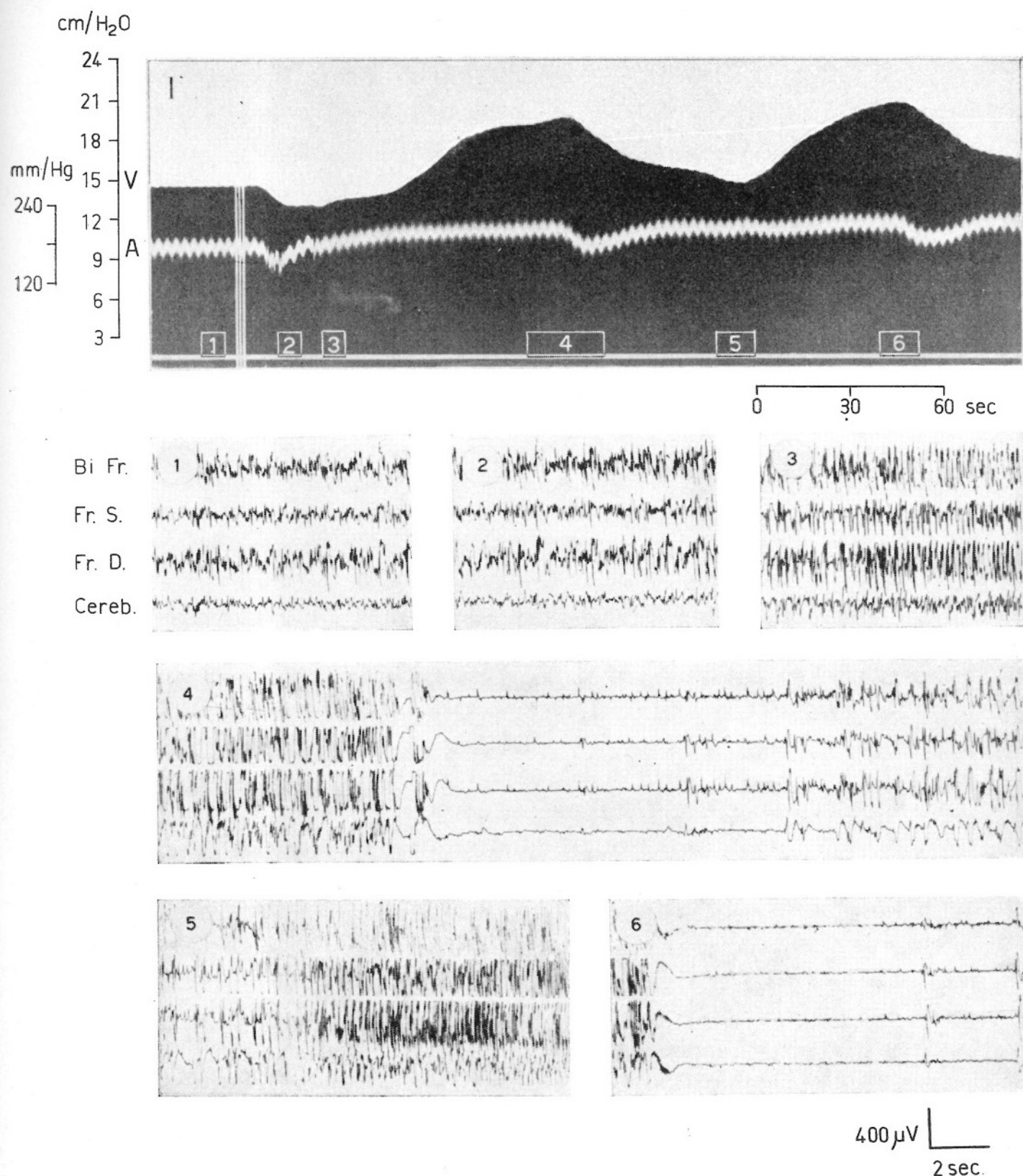


Fig. 12. - Fenomeni vascolari ed elettroencefalografici ritmici da forti dosi di stricnina nel cane in anestesia barbiturica.

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O). I segnali 1-6 indicano il periodo di registrazione dei corrispondenti tracciati elettroencefalografici.

Cane ♂ Kg. 10 (8-1-'58), Numal (40 mg/Kg i.v.), Decametonio (2 mg/Kg i.v.), respirazione artificiale. Al segnale: Stricnina 2 mg/Kg i.v.; precedentemente l'animale aveva ricevuto una dose di 2 mg/Kg di stricnina (vedi Fig. 7).

DISCUSSIONE

L'interpretazione dei risultati ottenuti pone alcuni problemi che per una più chiara analisi possono essere suddivisi in due gruppi: il primo comprende i meccanismi emodinamici che sono alla base dei fenomeni vascolari da noi osservati, mentre il secondo riguarda il significato dei diversi rapporti che legano l'azione vascolare agli effetti elettroencefalografici della stricnina. Le deduzioni tratte dall'analisi di questi problemi ci permetteranno di discutere l'influenza che le condizioni sperimentali in generale e il tipo di narcosi in particolare esercitano sull'azione stricnica e di dedurre in fase conclusiva il significato fisiofarmacologico e terapeutico delle nostre osservazioni.

EMODINAMICA DELLE RISPOSTE VASCOLARI CEREBRALI ALLA STRICNINA.

E' senz'altro superfluo analizzare il significato che la registrazione della pressione giugulare periferica ha nello studio della circolazione cerebrale del cane: il problema è già stato ampiamente discusso in precedenti lavori [BOVET e coll. (17); CARPI e VIRNO (18); VIRNO e coll. (21)] di cui abbiamo riportato nella parte introduttiva le conclusioni essenziali; del resto una recente serie di esperienze condotte con la somministrazione intra-arteriosa (carotide interna, vertebrale) di farmaci vasoattivi ha confermato queste conclusioni soprattutto per quanto riguarda l'indipendenza della pressione giugulare periferica dalle reazioni vascolari extracraniche [CARPI e VIRNO (26)].

Da un punto di vista emodinamico è indispensabile precisare quale possa essere l'origine degli aumenti della pressione giugulare periferica e cioè del flusso ematico cerebrale indotti dalla stricnina. Come già abbiamo sottolineato è indubbio che in assenza di variazioni della pressione arteriosa un aumento della pressione giugulare periferica non può trovare altra spiegazione se non in una vasodilatazione attiva cerebrale. Si può infatti escludere l'ipotesi che l'aumento del flusso ematico cerebrale sia la conseguenza di una vasocostrizione sistemica tanto lieve da non alterare la pressione arteriosa o che una vasocostrizione esclusivamente localizzata ai tessuti extracranici provochi un maggior afflusso ematico al distretto vascolare cerebrale; questo secondo fenomeno è stato ripetutamente descritto [LUBSEN (27); SCHNEIDER e SCHNEIDER (28)] ma esso non sembra realizzarsi nelle nostre osservazioni per lo meno limitatamente ai due distretti vascolari extracranici presi in considerazione: quello della mu-

cosa nasale e quello linguale i quali rispondono entrambi con intensa vasocostrizione ai mediatori simpatici.

Se l'esistenza di una reazione vasodilatatrice cerebrale attiva alla stricnina è dunque indubbia nei casi che non hanno presentato alcuna significativa variazione della pressione arteriosa, ben più difficile è l'interpretazione delle esperienze in cui un aumento del flusso ematico cerebrale si è associato a nette reazioni ipertensive arteriose. Nessun dato in queste condizioni può essere risolutivo: non ci sembra il caso di soffermarci sulla possibilità di calcolare in modo relativo le resistenze vascolari cerebrali applicando la legge di Ohm ai valori del flusso ematico cerebrale e del gradiente di pressione attraverso il distretto circolatorio cerebrale. Nei casi in cui la stricnina ha portato ad aumenti della pressione arteriosa la riduzione delle resistenze vascolari cerebrali che questo calcolo ha regolarmente evidenziato, può essere semplicemente attribuita ad una distensione passiva dei piccoli vasi endocranici.

E' tuttavia necessario ammettere l'intervento di attivi fenomeni vascolari locali anche nelle osservazioni eseguite sotto narcosi barbiturica ove solamente le forti dosi di stricnina possono dare aumenti associati del flusso ematico cerebrale e della pressione arteriosa. A parità di effetti ipertensivi arteriosi i maggiori aumenti della pressione giugulare periferica si sono avuti negli animali in cui la stricnina provocava più intensi effetti elettroencefalografici di tipo convulsivo. In questi casi l'aumento del flusso ematico endocranico per quanto favorito dalla concomitante ipertensione arteriosa, deve essere correlato all'entità dei fenomeni convulsivi cerebrali.

Questa osservazione ci porta a considerare il problema dei rapporti che a livello encefalico sembrano esistere fra l'attività funzionale e il regime circolatorio cerebrale.

RAPPORTI FRA AZIONE ELETTROENCEFALOGRAFICA E VASCOLARE DELLA STRICNINA.

Già abbiamo visto come l'esistenza di meccanismi di regolazione locale del circolo cerebrale su base soprattutto metabolica abbia trovato numerosi sostenitori: dei vari fattori chimici che potrebbero essere coinvolti nell'autoregolazione metabolica, il CO_2 prodotto dalle cellule nervose, data la sua intensa attività vasodilatatrice cerebrale, sembra essere ancor più dei metaboliti acidi l'agente responsabile dell'adattamento del regime circolatorio endocranico alle richieste metaboliche e quindi all'attività funzionale del sistema nervoso centrale [BRONK e GESELL (²⁹)];

GIBBS e coll. (^{30, 31}); KETY e coll. (^{32, 33}); LENNOX e GIBBS (³⁴); NIMS e coll. (³⁵); SCHMIDT (³⁶); SOHLER e coll. (³⁷)]. In base a queste considerazioni l'iperemia endocranica che nelle più svariate condizioni sperimentali è stata osservata durante i fenomeni convulsivi da shock elettrico [GIBBS (¹⁰); JASPER e ERICKSON (¹³); PENFIELD e coll. (¹⁴)] da somministrazione di analettici [DUMKE e SCHMIDT (⁸); FORBES e NASON (⁹); FUJITA (¹²); GIBBS (¹⁰); JASPER e ERICKSON (¹³); SCHMIDT e coll. (¹¹); SÖDERBERG (³⁸)], di picrotossina [FUJITA (¹²); GIBBS (¹⁰); SCHMIDT e coll. (¹¹)] e di stricnina [FUJITA (¹²)] è concordemente considerata di origine metabolica: essa sarebbe la conseguenza dell'iperproduzione locale di CO₂. I lavori di JASPER e ERICKSON (¹³) successivamente confermati [WANG e SONNENSCHNEIN (¹⁵)] hanno mostrato una caduta del pH corticale che segue l'inizio delle convulsioni elettriche e precede di poco la vasodilatazione cerebrale; d'altra parte l'applicazione delle tecniche di misura polarografica della disponibilità corticale in O₂ ha messo in evidenza una riduzione della pressione parziale dell'ossigeno corticale che accompagna la comparsa delle convulsioni elettriche e viene poi compensata o addirittura ipercompensata dal successivo aumento del flusso ematico corticale [DAVIS e coll. (¹⁶); FUJITA (¹²)].

Gli stretti legami che nelle nostre esperienze abbiamo osservato fra le risposte elettriche e quelle circolatorie cerebrali alla stricnina possono bene inquadrarsi nel concetto di un adattamento del circolo cerebrale al grado di attività funzionale del sistema nervoso centrale. D'altra parte i rapporti fra i fenomeni elettroencefalografici e quelli vascolari di origine stricnica possono assumere aspetti diversi nelle varie condizioni sperimentali adottate.

Sotto il punto di vista elettroencefalografico si possono distinguere due tipi fondamentali di effetti stricnici: quelli delle dosi medie (0,2-0,5 mg/Kg nel cane cloralosato, 0,5-2,0 mg/Kg nell'animale trattato con barbiturici o ergotamina) e quelli delle dosi forti (2-5 mg/Kg in entrambi i casi).

a) *Meccanismo della vasodilatazione cerebrale da medie dosi di stricnina (0,1-0,5 mg/kg i.v.).*

Se consideriamo gli effetti vascolari delle medie dosi di stricnina nel cane cloralosato, diverse osservazioni suggeriscono che la vasodilatazione cerebrale stricnica non sia in questi casi solamente legata ad un aumento dell'attività metabolica delle cellule nervose. In primo luogo gli effetti elettroencefalografici sono spesso esclusivamente limitati a livello cerebellare ove assumono aspetti uniformi nelle varie esperienze;

a livello cerebrale le modificazioni dell'attività elettrica sono talora assenti e comunque modeste e aspecifiche. Già questo dato sembra indicare che se vi è una accentuazione dell'attività metabolica encefalica essa deve essere moderata e probabilmente tale da non richiedere i forti aumenti del flusso ematico cerebrale globale osservati con la somministrazione di stricnina. In secondo luogo, in accordo a quanto già è stato osservato da FUJITA (¹²), spesso non si osserva alcuna latenza fra la comparsa dei fenomeni elettroencefalografici e di quelli vascolari che compaiono in genere simultaneamente: è difficile che i meccanismi di autoregolazione locale su base metabolica possano adeguare con tanta immediatezza il flusso ematico cerebrale alle aumentate richieste metaboliche encefaliche soprattutto se si tiene conto dell'intervallo che spesso intercorre fra l'inizio delle convulsioni elettriche e la caduta del pH o della disponibilità di O₂ corticali [DAVIS e coll. (¹⁶); JASPER e ERICKSON (¹³); WANG e SONNENSCHN (15)]. Infine l'azione vasocostrittrice encefalica dell'adrenalina è sempre presente e risulta spesso particolarmente accentuata quando il circolo cerebrale si trovi in condizioni di vasodilatazione stricnica; se questa dipendesse effettivamente dall'aumento dell'attività metabolica cerebrale gli stessi effetti sull'azione vascolare encefalica dell'adrenalina dovrebbero essere esercitati anche dalla vasodilatazione cerebrale di natura ipercapnica o anossica, mentre si osserva in realtà il fenomeno opposto: in condizioni di ipercapnia o di anossia la vasocostrizione cerebrale adrenergica scompare anche quando essa era presente in condizioni basali [BOVET e coll. (¹⁷)]. Sotto questo aspetto effetti analoghi a quelli dell'iperemia encefalica da piccole dosi di stricnina possono ottenersi inducendo una vasodilatazione cerebrale con farmaci dotati di azione vascolare diretta. Così la prolungata vasodilatazione encefalica indotta dalle sostanze liberatrici di istamina [VIRNO e coll. (²¹)] rende più marcata o fa addirittura riapparire l'azione vasocostrittrice encefalica dell'adrenalina (fig. 13). Come già si è detto nella parte introduttiva, è verosimile che la scomparsa dello stato di refrattarietà vascolare cerebrale all'azione dei farmaci vasocostrittori derivi da aumenti del flusso ematico encefalico al disopra dei valori che corrispondono alle strette necessità metaboliche del parenchima cerebrale. Si può così spiegare il diverso effetto sulle risposte vascolari cerebrali all'adrenalina della vasodilatazione encefalica indotta dalle sostanze liberatrici di istamina da un lato e dall'ipercapnia dall'altro. Nel primo caso il flusso ematico cerebrale aumenta in conseguenza di un'azione vasodilatatrice diretta di natura farmacologica e risulta quindi sovrabbondante nei confronti delle richieste metaboliche cerebrali; nel secondo caso si realizza un compenso circolatorio endocranico

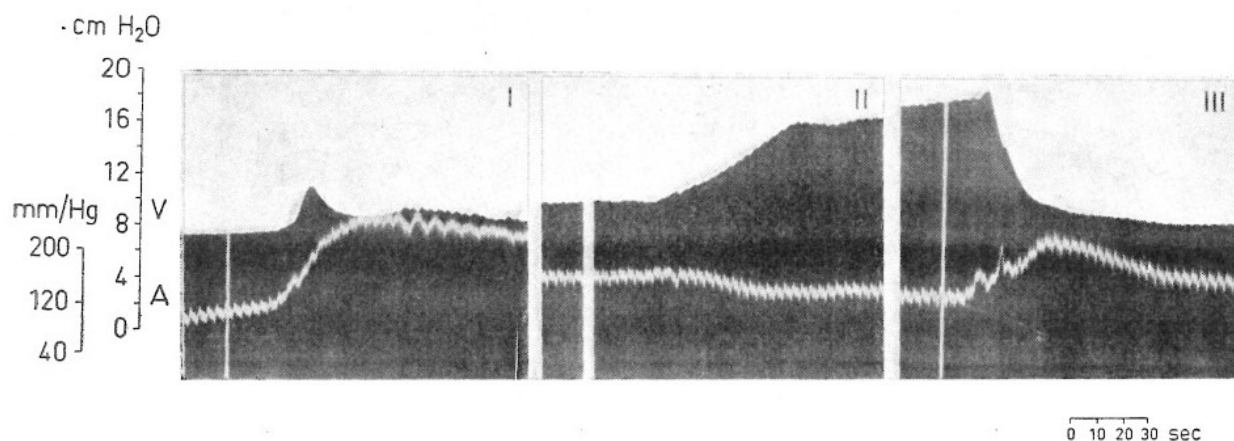


Fig. 13. - Effetti sulla risposta vascolare cerebrale all'adrenalina della vasodilatazione encefalica da liberatori istaminici.

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica.

Cane ♂ Kg. 25 (10-10-'55), Cloralosio (120 mg/Kg i.v.).

I: Adrenalina 3 µg/Kg i.v.; II: 48/80 50 µg/Kg i.v.; III: Adrenalina 3 µg/Kg i.v.

nel quale la pressione parziale in CO_2 a livello cerebrale rimane entro limiti fisiologici [NIMS e coll. (35)]: dato il carattere compensatorio di questo tipo di vasodilatazione cerebrale, il flusso ematico encefalico potrà, nel migliore dei casi, essere semplicemente adeguato all'attività metabolica del sistema nervoso centrale.

Dovremmo dunque concludere che le piccole dosi di stricnina determinano nel cane cloralosato una vasodilatazione cerebrale che non può essere semplicemente interpretata come un meccanismo di compenso alle maggiori richieste metaboliche del sistema nervoso centrale, ma come un processo di vasodilatazione che determina aumenti del flusso ematico encefalico eccedenti quelli strettamente necessari a soddisfare l'accentuazione del ricambio nutrizionale delle cellule nervose. Mentre possiamo escludere che l'azione istamino liberatrice della stricnina [MONGAR (39)], possa essere la causa della vasodilatazione cerebrale indotta dalle piccole dosi dell'alcaloide — gli antiistaminici non sono infatti in grado di abolirla [VIRNO (40)] —, resta da precisare la natura del meccanismo che tanto strettamente sembra legare la vasodilatazione cerebrale indotta dalle piccole dosi di stricnina alle concomitanti modificazioni dell'attività elettrica cerebellare. Secondo gli Autori che si sono occupati degli effetti stricnici centrali, queste modificazioni elettroencefalografiche rappresentano la ripercussione a livello cerebellare di un'azione eccitante esercitata primitivamente dall'alcaloide sulla formazione reticolare bulbomesencefalica [JOHNSON (23); MARKHAM e coll. (24); PURPURA e GRUNDFEST (25)]. L'ampio significato funzionale che la formazione reticolare riveste anche dal punto di vista neurovegetativo suggerisce la possibilità che la vasodilatazione

cerebrale stricnica da noi osservata possa riconoscere un meccanismo neurogeno condizionato dall'attivazione di centri neurovegetativi sottocorticali. Questa ipotesi ben si adatta a spiegare la simultaneità nella comparsa dei fenomeni elettrici e di quelli vascolari e la già discussa indipendenza della vasodilatazione dell'aumento del metabolismo encefalico. Anche la comparsa di analoghe reazioni vascolari alla stricnina nel territorio nasale trova in questo caso una spiegazione nel fatto che l'innervazione vasodilatatrice dei vasi della mucosa nasale ha in gran parte le stesse origini di quella cerebrale [CHOROBSKI e PENFIELD (⁴¹)]. L'esistenza di meccanismi vasodilatatori cerebrali legati all'attivazione di centri nervosi sottocorticali si basa su diversi dati sperimentali [CHOROBSKI e PENFIELD (⁴¹); INGVAR (⁴²); STAVRAKY (⁴³)] ed è stata anche recentemente considerata come una possibile spiegazione di alcuni fenomeni elettrici osservati nel preparato di lembo corticale isolato [INGVAR (⁴²)]. L'ipotesi della natura neurogena della vasodilatazione cerebrale da medie dosi di stricnina urta comunque contro la constatazione che non è possibile abolire con atropina l'iperemia encefalica stricnica che non rientra quindi nel quadro generale delle vasodilatazioni colinergiche; d'altra parte è noto che l'insieme dei problemi sugli aspetti anatomici e funzionali dell'innervazione dei vasi cerebrali rimane ancora aperto [CHOROBSKI e PENFIELD (⁴¹); COBB e FINE-SINGER (⁴⁴); STAVRAKY (⁴³)], come del resto è tuttora incerto il ruolo che altre sostanze, accanto ai classici mediatori della trasmissione nervosa, possono giocare a livello cerebrale [CROSSLAND (⁴⁵)].

L'intervento di un meccanismo neurogeno nella vasodilatazione cerebrale da medie dosi di stricnina trova una conferma nelle esperienze condotte sugli animali trattati con barbiturici o ergotamina. In queste condizioni sperimentali la stricnina esercita effetti che differiscono da quelli ottenuti nell'animale cloralosato in senso non solo quantitativo ma anche qualitativo. Infatti nel cane trattato con barbiturici, solo dosi più forti di stricnina determinano effetti elettroencefalografici simili a quelli indotti dalle medie dosi nell'animale in narcosi cloralosica: d'altra parte nel cane trattato con barbiturici o ergotamina a questa reazione elettroencefalografica non si associa alcuna risposta vasodilatatrice cerebrale. Accanto a un generico antagonismo che l'ergotamina e in particolar modo i barbiturici esercitano nei confronti della stricnina, interviene quindi in questi casi una specifica interferenza di questi farmaci nel meccanismo che collega l'attivazione stricnica della formazione reticolare alla risposta vasodilatatrice cerebrale. Una simile interferenza verrebbe confermata sul piano teorico dalla ben nota azione deprimente dei barbiturici sulla formazione reticolare [BOVET e LONGO (⁴⁶)] e all'analogia azione che recente-

mente è stata attribuita all'ergotamina e ai suoi derivati [DELL e BONVALLET (⁴⁷)] in aggiunta alla loro generica azione « sedativa centrale » già da tempo descritta [KONZETT e ROTHLIN (⁴⁸); ROTHLIN e CERLETTI (⁴⁹)].

b) *Meccanismo della vasodilatazione cerebrale da dosi sopramassimali di stricnina (2-5 mg/kg i.v.).*

Il meccanismo dell'azione vascolare encefalica delle forti dosi di stricnina può essere meglio analizzato considerando innanzitutto i risultati ottenuti negli animali trattati con barbiturici o ergotamina. In queste condizioni sperimentali la vasodilatazione encefalica stricnica assume tutti i caratteri di un adattamento del circolo endocranico all'accentuazione dell'attività funzionale e delle richieste metaboliche cerebrali. Infatti le modificazioni elettroencefalografiche stricniche sono intense e diffuse a tutto l'encefalo e regolarmente precedono l'inizio della vasodilatazione endocranica; questa è tanto più marcata quanto più intensi risultano sul piano elettroencefalografico i fenomeni convulsivi; infine, come nell'iperemia cerebrale da ipercapnia, l'adrenalina non esercita alcuna azione vasocostrittrice sul distretto circolatorio endocranico che si trovi in condizioni di iperemia stricnica di questo tipo.

Gli stessi caratteri presentano i fenomeni convulsivi periodici che non raramente si sono osservati in questo gruppo di esperienze; essi meritano un'attenzione particolare quando si prendano in considerazione le cause che ne determinano la comparsa. Si ammette che la brusca sospensione delle convulsioni elettriche debba ritenersi dipendente da uno stato di anossia in cui verrebbero a trovarsi le cellule nervose in conseguenza della loro accentuata attività funzionale: evidentemente in questi casi l'aumento del flusso ematico cerebrale non riuscirebbe a compensare totalmente le accentuate richieste metaboliche del sistema nervoso centrale [MORUZZI (⁵⁰)]. Se accettiamo questa interpretazione dobbiamo dedurre che i fenomeni di adattamento vascolare al grado di attività funzionale cerebrale debbono essere relativamente deficienti negli animali trattati con barbiturici o ergotamina. Una conferma a questa deduzione si può avere quando si considerino gli effetti delle forti dosi di stricnina nel cane cloralosato: in questi casi le risposte vascolari cerebrali all'alcaloide pur presentando analogie con quelle osservate negli animali trattati con barbiturici (fenomeni convulsivi diffusi, assenza di azione vasocostrittrice cerebrale dell'adrenalina) se ne differenziano per la maggiore prontezza e intensità della reazione vasodilatatrice encefalica che inizia praticamente nello stesso momento in cui compaiono i fe-

nomeni convulsivi e raggiunge rapidamente valori molto elevati; nel cane cloralosato gli effetti vascolari ed elettroencefalografici della stricnina sono stabili nel tempo e mai è stato ottenuto un quadro caratterizzato da fenomeni ciclici. E' possibile che gli stessi meccanismi che nell'animale cloralosato sono responsabili delle risposte vasodilatatrici cerebrali alle piccole dosi di stricnina, concorrano in questi casi insieme ai fattori di autoregolazione metabolica a rendere più pronta ed efficace la reazione vascolare encefalica alle forti dosi di alcaloide. Viceversa negli animali trattati con barbiturici o ergotamina il blocco più o meno completo di questi meccanismi (che si rivela con la mancata risposta vasodilatatrice alle piccole e medie dosi di stricnina) lascerebbe ai soli fattori di autoregolazione metabolica il compito di adeguare la circolazione cerebrale alle aumentate richieste energetiche delle cellule nervose con la conseguenza di esporre il parenchima cerebrale ad uno stato di relativa insufficienza circolatoria.

CONCLUSIONI

Le azioni vascolari cerebrali della stricnina possono presentarsi sotto gli aspetti classici di un fenomeno di compenso vascolare alle accentuate richieste metaboliche cerebrali, ma anche con il carattere di una pronta e intensa risposta vascolare alle azioni stimolanti centrali più discrete dell'alcaloide.

Dal punto di vista teorico se è per ora difficile precisare la natura di questo particolare tipo di reazioni vascolari cerebrali, è certo di notevole interesse l'azione deprimente che su di esse esercitano anche in dosi modeste i barbiturici e l'ergotamina; anche diversi fattori aspecifici possono interferire con l'azione vascolare cerebrale delle piccole dosi di stricnina: fra questi va prima di tutto considerato il trauma operatorio, come dimostrano fra l'altro i risultati ottenuti nel cane spinale ove la stricnina dà solamente fenomeni convulsivi periodici. E' probabile che questo possa spiegare l'assenza di reazioni vascolari cerebrali alla stricnina non di rado descritta da diversi autori [BOLOGNA ⁽⁵¹⁾; KOOPMANS ⁽⁵²⁾; SCHNEIDER e SCHNEIDER ⁽⁵³⁾]. Agli stessi fattori aspecifici, come del resto all'anestesia barbiturica, può essere molto spesso attribuito lo stato di refrattarietà all'azione vasocostrittrice cerebrale dell'adrenalina [BOVET e coll. ⁽¹⁷⁾]: il legame che abbiamo visto esistere fra il tipo di risposta vascolare encefalica all'adrenalina e la reattività del circolo cerebrale alle piccole dosi di stricnina conferma il significato che il tipo di risposta vascolare endocra-

nica all'adrenalina può assumere quando si vogliano giudicare le condizioni in cui le esperienze sulla circolazione cerebrale vengono condotte.

Sul piano terapeutico si può dedurre che l'impiego di forti dosi di stricnina nell'intossicazione barbiturica, aumentando il fabbisogno di ossigeno in un cervello già in condizioni circolatorie critiche, rischia di aggravare i pericoli di una insufficiente irrorazione ematica cerebrale: le stesse riserve nei riguardi dell'impiego di forti dosi di altre sostanze analettiche sono state espresse da SCHMIDT, KETY e PENNES ⁽¹¹⁾ e riprese da SOKOLOFF ⁽⁵⁴⁾ in una recente rivista sugli aspetti farmacologici della circolazione cerebrale.

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

BIBLIOGRAFIA

- (1) HEYMANS C. e NEIL E. - « Reflexogenic areas of the cardiovascular system ». J. & A. Churchill Ltd. London (1958).
- (2) ROY C. S. e SHERRINGTON C. S. - J. Physiol., 11: 85 (1890).
- (3) BOUCKAERT J. J. e JOURDAN F. - J. de Physiologie (Paris), 41: 69 A (1949).
- (4) DARROW C. W. e GRAF C. G. - J. Neurophysiol., 8: 449 (1945).
- (5) MEYER J. S. e FANG H. C. - Arch. Neurol. Psych., 72: 296 (1954).
- (6) SCHMIDT C. F. - Fed. Proc., 3: 131 (1944).
- (7) SCHMIDT C. F. - « The cerebral circulation in health and disease ». C. C. Thomas, Springfield Ill. (1950).
- (8) DUMKE P. R. e SCHMIDT C. F. - Amer. J. Physiol., 138: 421 (1943).
- (9) FORBES H. S. e NASON G. I. - Proc. Soc. exper. Biol. Med., 43: 762 (1940).
- (10) GIBBS F. A. - Arch. Neurol. Psych., 30: 1003 (1933).
- (11) SCHMIDT C. F., KETY S. S. e PENNES H. H. - Amer. J. Physiol., 143: 33 (1945).
- (12) FUJITA N. - Jap. J. Pharmacol., 3: 151 (1956).
- (13) JASPER H. e ERICKSON T. C. - J. Neurophysiol., 4: 333 (1941).
- (14) PENFIELD W., VON SÁNTA K. e CIPRIANI A. - J. Neurophysiol., 2: 237 (1939).
- (15) WANG R. I. H. e SONNENSCHNEIN R. R. - J. Neurophysiol., 18: 130 (1955).
- (16) DAVIS E. W., McCULLOCH W. S. e ROSEMAN E. - Amer. J. Psychiat., 100: 825 (1944).
- (17) BOVET D., VIRNO M., GATTI G. L. e CARPI A. - Arch. int. Pharmacodyn., 110: 380 (1957).
- (18) CARPI A. e VIRNO M. - Brit. J. Pharmacol., 12: 232 (1957).
- (19) BOVET D. e CARPI A. - Annual Rev. Physiol., 20: 305 (1958).
- (20) CARPI A. e VIRNO M. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 33: 1531 (1957).
- (21) VIRNO M., GERTNER S. B. e BOVET D. - J. Pharmacol. exper. Therap., 118: 63 (1956).
- (22) CONDORELLI L. - « Fisiopatologia del circolo venoso ». A.P.E. Catania (1941).
- (23) JOHNSON B. - J. Neurophysiol., 18: 189 (1955).
- (24) MARKHAM J. W., BROWNE K. M., JOHNSON H. C. e WALKER E. - Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 30: 282 (1952).
- (25) PURPURA D. P. e GRUNDFEST H. - J. Neurophysiol., 20: 494 (1957).
- (26) CARPI A. e VIRNO M. - Rend. Istituto Sup. Sanità, 21: 1024 (1958).
- (27) LUBSEN N. - Arch. Néerl. Physiol., 25: 287 (1940).
- (28) SCHNEIDER M. e SCHNEIDER D. - Arch. exper. Path. Pharmacol., 173: 606 (1934).
- (29) BRONK D. W. e GESELL R. - Amer. J. Physiol., 82: 170 (1927).
- (30) GIBBS F. A. e GIBBS E. L. - Amer. J. Physiol., 111: 557 (1935).
- (31) GIBBS E. L., GIBBS F. A., LENNOX W. G. e NIMS L. F. - Arch. Neurol. Psych., 47: 879 (1942).

- (32) KETY S. S. e SCHMIDT C. F. - J. clin. Invest., 25: 107 (1946).
 - (33) KETY S. S., POLIS B. D., NADLER C. S. e SCHMIDT C. F. - J. clin. Invest., 27: 500 (1948).
 - (34) LENNOX W. G. e GIBBS E. L. - J. clin. Invest., 11: 1153 (1932).
 - (35) NIMS L. F., GIBBS E. L. e LENNOX W. G. - J. Biol. Chem., 145: 189 (1942).
 - (36) SCHMIDT C. F. - Amer. J. Physiol., 110: 137 (1934).
 - (37) SOHLER T. P., LOTHROP G. N. e FORBES H. S. - J. Pharmacol. exper. Therap., 71: 331 (1941).
 - (38) SÖDERBERG U. - Arch. Neurol. Psych., 79: 239 (1958).
 - (39) MONGAR J. L. - « Ciba Foundation Symposium on Histamine », p. 74. J. & A. Churchill Ltd, London (1956).
 - (40) VIRNO M. - (Lavoro in preparazione).
 - (41) CHOROBSKI J. e PENFIELD W. - Arch. Neurol. Psych., 28: 1257 (1932).
 - (42) INGVAR D. H. - Acta Physiol. Scandinav., 33: 169 (1955).
 - (43) STAVRAKY G. W. - Arch. Neurol. Psych., 33: 1002 (1936).
 - (44) COBB S. e FINESINGER J. E. - Arch. Neurol. Psych., 28: 1243 (1932).
 - (45) CROSSLAND J. - « Metabolism of the nervous system », Pergamon Press, London (1957).
 - (46) BOVET D. e LONGO V. G. - XXème Congr. Intern. de Physiol. Vol. I, Résumé des Rapports, p. 306. Bruxelles (1956).
 - (47) DELL P. e BONVALLET M. - « L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques ». Colloques Nationaux du centre National de la recherche scientifique, p. 235. Lyon (1957).
 - (48) KONZETT H. e ROTHLIN E. - Brit. J. Pharmacol., 8: 201 (1953).
 - (49) ROTHLIN E. e CERLETTI A. - Helvetica Physiol. Acta, 7: 333 (1949).
 - (50) MORUZZI G. - « L'épilepsie expérimentale », p. 26. Hermann et C.ie, Paris (1950).
 - (51) BOLOGNA A. - Arch. Ital. Sci. Farmacol., 6: 437 (1937).
 - (52) KOOPMANS S. - Arch. Néerl. Physiol., 24: 250 (1939).
 - (53) SCHNEIDER M. e SCHNEIDER D. - Arch. exper. Path. Pharmacol., 173: 640 (1934).
 - (54) SOKOLOFF L. - Comunicazione personale: in corso di stampa su « Pharmacological Reviews ».
-