

75. D. BOVET e G. L. GATTI. — Azione dei farmaci sullo sfigmogramma temporale nell'uomo e suo significato nelle cefalee sperimentali.

Riassunto. — Lo sfigmogramma dell'arteria temporale è stato registrato nell'uomo a mezzo di una tecnica basata sul principio del piezosfigmografo di GOMEZ e LANGEVIN. Il metodo da noi impiegato differisce per il fatto che al contatto rigido introdotto tra la pelle e il cristallo piezoelettrico, è stata sostituita una membrana elastica sotto pressione controllata. Questo accorgimento ha permesso di ottenere tracciati ampi, regolari e facilmente confrontabili gli uni cogli altri.

L'analisi dei tracciati raccolti sulle differenti arterie mostra che il piezosfigmogramma temporale normale ha delle notevoli analogie con lo sfigmogramma centrale. I vari farmaci provocano, sull'altezza e sulla forma dei tracciati delle modifiche che sono legate da un lato alle modificazioni della forza e della gettata cardiaca (forma del tratto sistolico dell'onda) e dall'altro lato alla variazione della resistenza vascolare cefalica (ampiezza dell'onda sistolica, posizione dell'incisura e forma dell'onda diastolica).

A dosi terapeutiche l'istamina e i nitriti (trinitrina, nitrito di amile) provocano sul tracciato temporale l'apparizione dei segni caratteristici dell'azione vasodilatatrice mentre le alterazioni dello sfigmogramma provocate dalla noradrenalina e dell'ergotamina corrispondono a quelle caratteristiche della vasocostrizione.

La discussione dei risultati ottenuti ha consentito una esatta interpretazione dell'azione esercitata dall'istamina nelle prove cliniche intese a provocare la cefalea sperimentale e quella dell'ergotamina nella terapia degli attacchi emicranici.

Résumé. — Le sphymogramme de l'artère temporale a été enregistré chez l'homme au moyen d'une technique reposant sur le principe du piézosphygmographe de GOMEZ et LANGEVIN; la méthode utilisée, dans laquelle le contact rigide entre le cristal piézoélectrique et la peau est remplacé par un système de transmission à air, dans laquelle une membrane élastique sous pression repose directement sur les tissus, présente l'avantage de fournir des tracés amples, réguliers et faciles à reproduire.

L'analyse des tracés recueillis dans les différentes artères montre que le sphymogramme temporal normal présente d'évidentes analogies avec le sphymogramme central; différents agents pharmacologiques provoquent dans l'amplitude et dans la forme du tracé des modifications qui sont liées à la fois aux changements qui surviennent dans la jetée cardiaque (forme de l'onde systolique) et aux variations de la résistance va-

sculaire céphalique (amplitude de l'onde systolique, position de l'incisure et forme de l'onde diastolique).

A doses thérapeutiques, l'histamine et les nitrites (trinitrine, nitrite d'amyle) provoquent sur le tracé temporal l'apparition des signes caractéristiques d'une action vasodilatatrice, tandis que les altérations du sphymogramme provoquées par la nor-adrenaline et l'ergotamine correspondent à une vasoconstriction typique.

La discussion porte sur l'application des résultats obtenus à l'interprétation de l'action exercée par l'histamine et la trinitroglycérine dans les épreuves cliniques de « céphalalgie provoquées » et du mécanisme des effets thérapeutiques de l'ergotamine dans la céphalée migraineuse.

Summary. — The sphymogram of the temporal artery has been registered in man by means of a technique based on the piezosphymograph principle of GOMEZ and LANGEVIN. The method employed by the present authors differs, in substituting an elastic membrane under pressure, instead of the rigid contact introduced between the skin and piezoelectric crystal by the previous workers. By these means it has been possible to obtain large regular tracings, which were comparable to each other.

The analysis of the tracing of different arteries show that the normal temporal piezosphymogram has significant similarities to the central sphymogram. The various drugs provoked modifications upon the height and shape of the tracings which are connected on the one hand to modifications in the force and systolic volume (form of part of the systolic wave) and on the other hand to the variations of the vascular cephalic resistance (width of systolic wave position of the incision and form of diastolic wave).

In therapeutic doses histamine and nitrites (nitroglycerine, amyl nitrite) provoke on the temporal tracings the appearance of characteristic signs of vasodilator action, whilst the alteration of the sphymogram provoked by nor-adrenaline and ergotamine correspond to those characteristic of vasoconstriction. The discussion of results obtained has enabled an interpretation of histamine action in clinical trials to be undertaken in experimental headache, as also of the effects of ergotamine in the therapy of migraria.

Zusammenfassung. — Das Sphymogramm der Arteria temporale wurde mit Hilfe einer Technik auf Basis des Piezosphymografen nach GOMEZ und LANGEVIN am Menschen registriert. Unsere Technik unterscheidet sich von der erwähnten dadurch, dass am steifen Kontrakt zwischen der Haut und dem piezoelektrischen Kristall eine elastische

Membran mit kontrolliertem Druck eingeführt wurde. Diese Änderung erlaubt ausgedehnte, konstante und gut unter sich vergleichbare Aufzeichnungen. Die Analyse der Auszeichnungen der verschiedenen Arterien zeigt, dass normale Piezosphygmogramm der Arteria temporale gute Analogien zum zentralen Sphygmogramm aufweist.

Die verschiedenen Pharmakas modifizieren die Höhe und die Form der Sphygmogramme, einerseits auf Grund der Veränderung der Stärke der Herztätigkeit (Form des systolischen Teiles der Welle), andererseits auf Grund der Veränderung der Resistenz der Kopfgefäße (Höhe der systolischen Welle, Lage der Incisur und Form des diastolischen Wellenteiles). In therapeutischen Dosen bewirken Histamin und Nitrite (Trinitrin und Amylnitrit) im Sphygmogramm der Arterie temporale das Auftreten von charakteristischen Zeichen der Vasodilatation, während die Aenderung, verursacht durch Nor-adrenalin und Ergotamin, einer Vaskonstriktion entsprechen.

Die Diskussion der Resultate erlaubt eine genaue Interpretation der experimentel erzeugten Cephalgia mit Histamin als klinischer Test und der Ergotaminwirkung in der Therapie bei Migräneanfällen.

I) EMICRANIA E CEFALEA IN RAPPORTO ALLA VASOMOTILITÀ CEFALICA.

L'importanza dei disturbi della vasomotilità e della circolazione cefalica in un gran numero di cefalee, è stata messa in evidenza da una serie di ricerche condotte indipendentemente da clinici e farmacologi.

Da questo punto di vista gli studi sull'emicrania, che può essere considerata come una cefalea vascolare per eccellenza, hanno portato un contributo significativo. In modo assolutamente schematico questo concetto può essere illustrato dall'osservazione della vasodilatazione e della pulsazione della arteria temporale, al culmine della crisi emicranica, in quella metà del capo dove ha sede il dolore.

I rapporti tra cefalea e disturbi vascolari, già noti da molto tempo, sono stati di volta in volta interpretati in modo diverso. A seguito delle esperienze di CLAUDE BERNARD sul ruolo svolto dal simpatico cervicale nella circolazione del sangue nella faccia e nel cranio, DU BOIS-REYMOND nel 1860 indicò nella eccitazione del simpatico la causa dell'emicrania (¹), mentre MOLLENDORF la ricercava nella paralisi dei vasodilatori.

L'ipotesi che attribuisce ad un angiospasmus l'insorgenza della crisi emicranica non è per altro oggi più sostenuta. Pur ammettendo infatti che vi sia un angiospasmus iniziale si riconosce come l'insorgenza del dolore emicranico sia un fatto fondamentalmente diverso da quello ischemico. Un gran numero di osservazioni ha permesso di mettere in rap-

porto colla vasodilatazione dei vasi della dura madre e del cranio l'origine dei dolori emicranici.

Si ritiene oggi che certi sintomi vascolari dell'emicrania, come ad esempio gli scotomi che precedono la crisi, debbano essere interpretati come fenomeni angiospastici, ma si è d'accordo nell'affermare che il dolore che caratterizza la seconda parte della crisi emicranica, e che di essa rappresenta l'episodio dominante, dipende da un meccanismo opposto. Le nostre conoscenze a questo proposito sono state convalidate da una serie di ricerche e di esplorazioni funzionali nell'uomo. Particolarmente importante il contributo in questo senso portato da GREPPI ⁽²⁾ e la sua Scuola ⁽³⁻⁴⁾, da PASTEUR VALLERY-RADOT ⁽⁵⁾ e PICKERING ⁽⁶⁾.

Dal punto di vista neurologico, le ricerche della scuola di WOLFF ⁽⁷⁾ hanno permesso di riconoscere l'esistenza di un certo numero di zone algosensibili intracraniche in vicinanza dei seni venosi, nella pia e lungo le arterie della base del cranio e di identificarle a mezzo di prove di compressione e di trazione sui vasi durante interventi chirurgici sul cervello.

Due gruppi di osservazioni farmacodinamiche realizzate nell'uomo hanno portato un contributo prezioso al problema della eziologia vascolare della crisi emicranica. Esse sono da un lato quelle che hanno consentito di provocare, in un soggetto normale, la cefalea somministrando istamina o facendo inspirare nitrito di amile, oppure facendo assumere per via perlinguale trinitrina e dall'altro lato la ricca documentazione esistente sulla azione terapeutica dell'ergotamina nella cefalea emicranica.

Noi ci siamo proposti di riprendere nell'uomo e nell'animale lo studio di queste sostanze seguendo le esperienze di WOLFF ⁽⁷⁾ che ha dimostrato la possibilità di mettere in evidenza l'azione farmacodinamica di questi farmaci mediante la registrazione dello sfigmogramma temporale. In questo studio pertanto noi riferiremo i risultati delle ricerche che si riallacciano al problema della vasomotilità cefalica e che sono state condotte con un nuovo metodo che ci ha consentito di seguire con precisione per molte ore le variazioni sfigmografiche indotte sperimentalmente.

Questi risultati hanno permesso di compiere accurate analisi della forma dello sfigmogramma temporale.

II) - TECNICA DI REGISTRAZIONE DELLO SFIGMOGRAMMA TEMPORALE.

L'iscrizione dello sfigmogramma temporale si era urtata fino ad oggi in una serie di difficoltà dovute alla particolare costituzione anatomica

della regione nella quale si trova l'arteria, al suo calibro, di dimensioni ridotte e nella difficoltà di poter ritrovare ad ogni rilievo il punto corrispondente a quello scelto in precedenza, data la grande mobilità della cute nella regione temporale.

I precedenti tentativi compiuti da WOLFF ⁽⁷⁾ e da JOHNSON ⁽⁸⁾ e NISTRI GALLETTI e ARCANGELI ⁽⁹⁾ ci hanno per altro indotti a ricercare un metodo che, tenendo conto delle esperienze di questi autori e di quelle di altri ricercatori che avevano dedicato la loro attenzione alla sfigmografia, consentisse di superare a ridurre gli inconvenienti denunciati.

L'apparecchio da noi messo a punto — come è già stato detto in una nota precedente ⁽¹⁰⁾ è basato, per quanto riguarda la parte elettrica, sul principio dello sfigmografo di GOMEZ e LANGEVIN (1937) ⁽¹¹⁾ di DUCHOSAL e TAVEL e di MILLER e WHITE ⁽¹²⁾. L'innovazione essenziale consiste nella sostituzione di un contatto rigido tra il cristallo piezoelettrico e la cute, con una membrana elastica posta sotto pressione.

A tale scopo è stato introdotto tra i tessuti e il cristallo piezoelettrico un sistema di trasmissione ad aria formato da due capsule di MAREY messe in comunicazione tra loro da un tubo di materia plastica e dentro il quale si stabilisce una pressione misurata con un manometro a mercurio. Una delle capsule di MAREY viene fissata alla tempia a mezzo di una fascia elastica mentre la seconda, che riceve le oscillazioni raccolte dalla prima, poggia su un pulsante di materia plastica fissata alla lamina di metallo della capsula piezoelettrica. In parallelo a questa e a un elettrocardiografo a scrittura diretta, viene fissata una capacità variabile che consente di adattare, in rapporto con la resistenza di ingresso dell'amplificatore, la costante di tempo, al fenomeno che si vuole osservare.

Il vantaggio di un appoggio non completamente rigido sull'arteria, era già stato visto da TUNIS e WOLFF ⁽¹³⁾ che avevano già impiegato a tal fine, nella registrazione dello sfigmogramma dell'arteria temporale, una pallina di glicerina posta tra la pelle e il cristallo piezoelettrico, soluzione che però non consentiva di regolare la pressione esercitata sulla parete del vaso. L'importanza di questo fattore era d'altra parte già stata segnalata da MAREY (1881) e pare sia stata realizzata per la prima volta da SAHLI col suo sfigmobulometro (1922) ⁽¹⁴⁾.

Nella pratica si è rivelato essere cosa utile operare in luogo isolato e tranquillo scegliendo l'ambiente in modo da evitare interferenze di vibrazioni esterne. Il paziente deve assumere la posizione supina con muscoli completamente rilasciati e compiere normali atti respiratori. Anche l'applicazione della fascia elastica richiede alcuni accorgimenti di tecnica da parte dell'operatore. Infatti la fascia deve essere sufficiente-

mente tesa in modo da assicurare una buona aderenza della capsula alla cute, senza per altro che la pressione esercitata sulla arteria possa interrompere o variare il flusso, cosa che potrà essere notata non appena si darà inizio alla registrazione del tracciato osservando forme anomali dell'onda di pulsazione. La cute al di sotto della capsula deve essere tesa

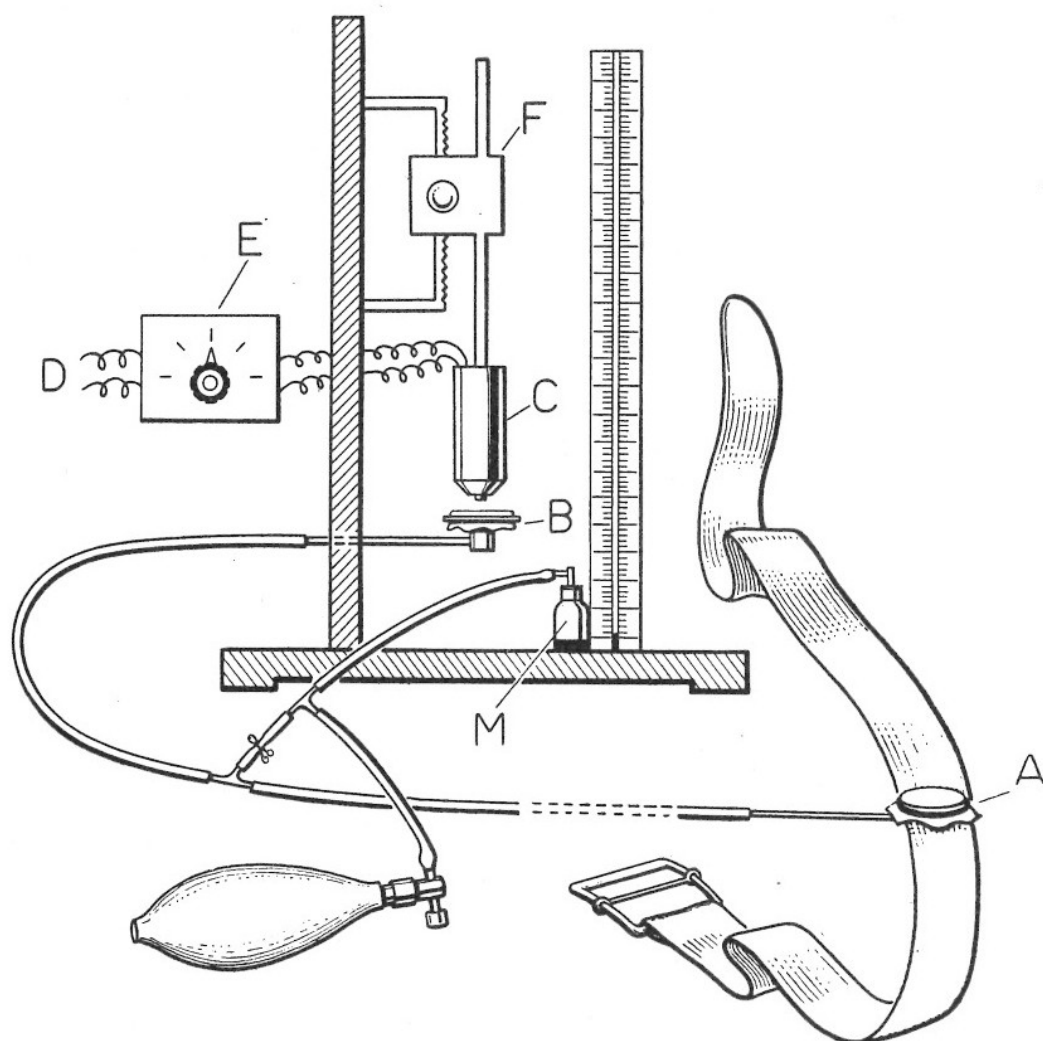


Fig. 1. — Schema del piezosfigmografo. - (Descrizione nel testo).

normalmente senza formare grinze o pieghe che contribuirebbero a dare al tracciato una forma diversa da quella reale. Per la scelta della ampiezza del tracciato si dovranno fare registrazioni a pressione scalare e scegliere quella pressione che, a parità di amplificazione, darà il tracciato più alto. In pratica si è notato che tali condizioni si trovano a 40-50 mm di Hg.

Dovendo procedere ad una registrazione prolungata sarà anche opportuno controllare ad ogni registrazione, e colla massima cura perchè anche pochi mm di Hg. possono variare in più o in meno l'ampiezza del

tracciato, la pressione esistente nel sistema, mediante la immissione di aria sotto controllo del manometro a mercurio.

III) - ANALISI DELLO SFIGMOGRAMMA.

L'esame dello sfigmogramma ha dato luogo a cominciare dai primi tracciati raccolti da MAREY nel 1863 e dai successivi di FRANK ⁽¹⁵⁾ a diverse interpretazioni del significato della forma dell'onda. Anche recentemente si sono occupati della interpretazione dell'onda sfigmica MÜLLER e collaboratori ⁽¹⁶⁾ DONZELOT ⁽¹⁷⁾ JOHNSON ⁽⁸⁾ WHITE ⁽¹⁸⁾ e JUNG-MANN ⁽¹⁹⁾ e una particolaréggiata rivista è stata compilata da DELLA TORRE ⁽²⁰⁾.

Per non citare che i dati essenziali del problema diremo che nello sfigmogramma esistono due punti facilmente identificabili: 1) l'inizio della fase ascendente che rappresenta il momento espulsivo del cuore e coincide, negli sfigmogrammi raccolti sull'aorta ascendente, al primo tono del cuore; 2) l'incisura che segna la fine della contrazione sistolica e corrisponde, sempre nell'aorta ascendente, al secondo tono.

Questi due punti ci consentono di riconoscere nello sfigmogramma due parti, la prima, corrispondente alla contrazione sistolica, va dall'inizio della fase ascendente all'incisura, la seconda dall'incisura all'inizio della fase ascensionale dell'onda successiva e corrisponde alla diastole ⁽¹⁵⁾.

In modo del tutto generale, e ciò è vero soprattutto per i tracciati raccolti in vicinanza del cuore, gli accidenti caratteristici della prima fase — *Hauptperiode* — dello sfigmogramma corrispondono alle modificazioni prodotte dal getto sistolico della pompa cardiaca, mentre l'aspetto della seconda fase rivela le variazioni della resistenza vascolare periferica. L'altezza della parte ascendente iniziale (tratto anacroto) dipende infatti dalla durata del gettito sistolico, dal debit cardiaco, dai valori pressori e in parte dalla elasticità delle pareti arteriose. Con una velocità ridotta di gettata, come avviene nel restringimento dell'anello aortico (stenosi), la salita è graduale, l'onda è di piccola ampiezza e compare una fluttuazione secondaria sul tratto anacrotico (onda anacrota) che qualche volta può anche essere più alta della onda primaria ⁽¹⁶⁾. Il tracciato della fase sistolica presenta grandi variazioni individuali e di sede, sia nell'animale che nell'uomo e le caratteristiche osservate a livello dell'aorta possono essere ritrovate più o meno modificate lungo il corso delle grandi arterie.

Per quanto concerne la parte diastolica dello sfigmogramma le interpretazioni date dai vari autori sono divergenti tra loro. Essa si presenta, nel caso semplice, come una curva che, partendo dall'incisura, dopo il

breve rilievo dell'onda dicrotata, si abbassa progressivamente per raggiungere un livello minimo al principio della nuova fase di espulsione sistolica. Il livello dell'incisura che segna l'inizio del periodo intermedio e il tempo che la linea impiega a raggiungere il livello più basso, può essere considerato in questo caso, come l'espressione di una maggiore o minore resistenza dei capillari allo scorrimento del sangue gettato dall'atto sistolico nei grandi vasi. Quanto alle arterie dove viene rac-

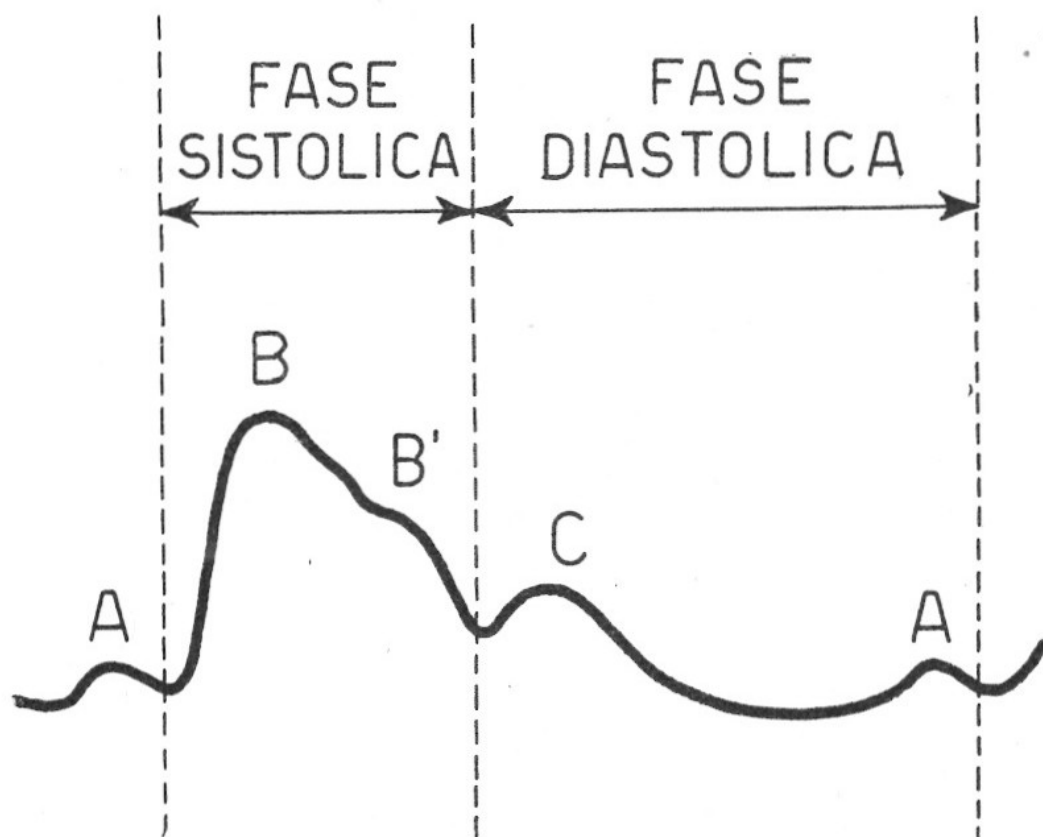


Fig. 2. — *Forme del polso cerebrale.* A - Onda preistolica; B - Inizio del plateau sistolico; B' - fine del plateau sistolico; C - Onda dicrota. Tra la fine del plateau sistolico e l'onda dicrota. Incisura.

colto lo sfigmogramma essi devono essere considerati, grazie alla elasticità delle loro pareti, come facenti funzione di « cassa di ammortizzamento », la « Windkessel » degli autori tedeschi ⁽²¹⁾.

Questa descrizione schematica non corrisponde che eccezionalmente al tracciato realmente registrato, e la parte diastolica del ciclo di pulsazione presenta sovente una serie di oscillazioni la cui interpretazione si rivela molto complessa per il fatto che non presenta quella costanza di forma che è caratteristica dell'onda sistolica.

Si può ritenere che tutte o alcune di queste onde rappresentino delle onde riflesse provocate dal rimbalzo dell'onda sistolica dopo che essa si è urtata contro le diramazioni dei grossi vasi e il restringimento del letto vasale nella regione artero-capillare. Considerazioni di questo ge-

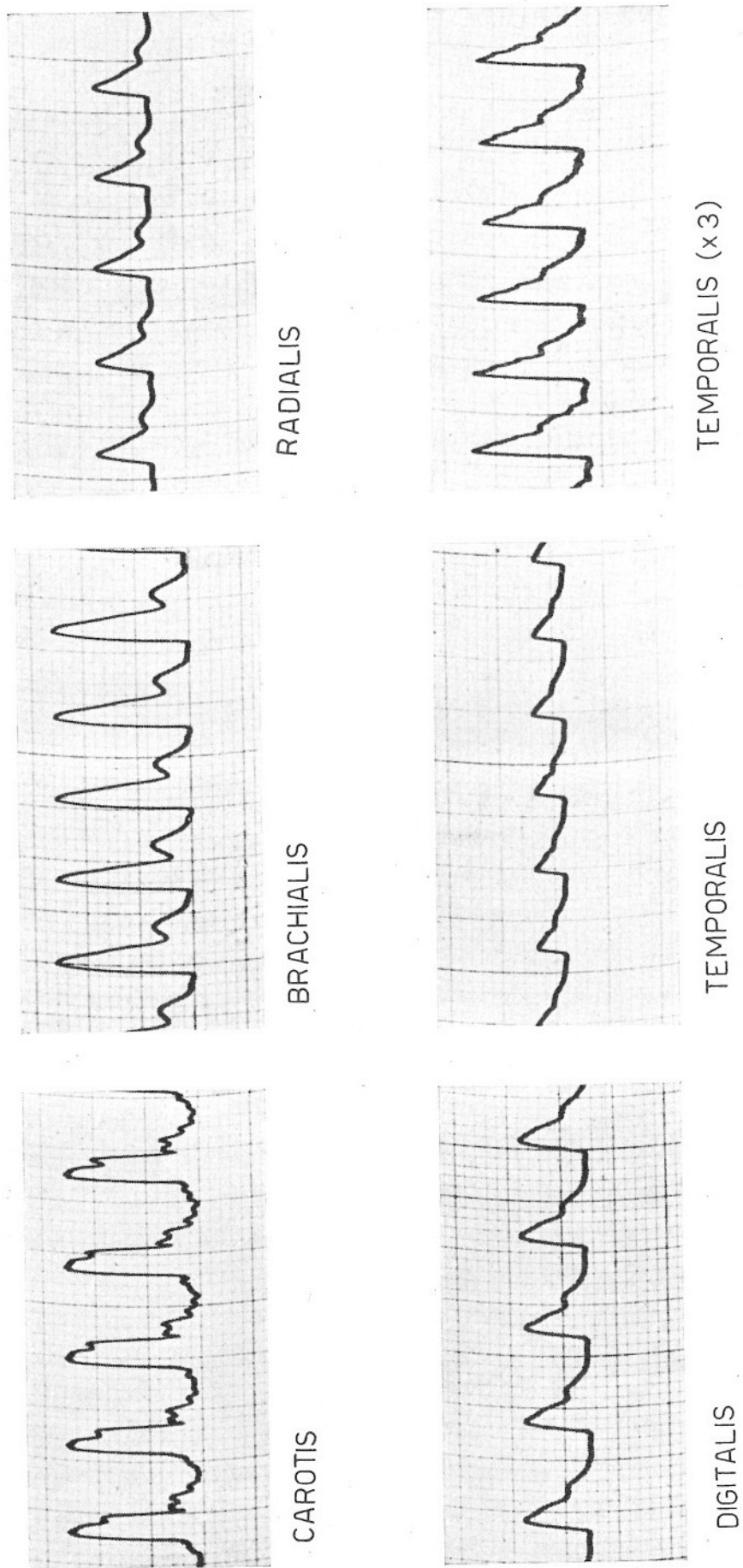


Fig. 3. — Piezosignogramma di alcune fra le principali arterie. - Tutti i tracciati sono stati registrati alla stessa pressione di 50 mm di Hg. I primi cinque tracciati corrispondono alla stessa amplificazione che è stata aumentata tre volte per l'ultimo. Ogni quadratino corrisponde a 0,4 di sec.

nere, fondate sull'osservazione di modelli idrostatici, trovano la loro conferma nelle prove di occlusione vascolare effettuate sull'animale. In esperimenti facilmente riproducibili, MÜLLER ⁽¹⁶⁾ ha esaminato le modificazioni provocate dalla legatura di una arteria femorale, sullo sfimogramma raccolto a differenti livelli dell'aorta e ha mostrato come la posizione nella quale compare l'onda riflessa dipende dalla velocità di propagazione dell'onda di pulsazione e dalla distanza assoluta che separa la legatura dal punto dove si raccoglie lo sfimogramma.

IV) IL PIEZOSFIGMOGRAMMA TEMPORALE.

Lo sfimogramma temporale non è stato registrato che raramente a causa della sua piccola ampiezza e delle difficoltà tecniche che presenta la raccolta di una curva caratteristica. La sua forma poi non è stata fino ad oggi oggetto di una precisa analisi e di un raffronto di tracciati ottenuti su altre arterie.

Nel 1933 CLARK, HOUG e WOLFF ⁽²²⁾ nel corso dello studio sulla cefalea istaminica, hanno registrato nell'uomo le pulsazioni dell'arteria temporale utilizzando una capsula di Frank unita, a mezzo di una trasmissione ad aria a un tamburo fissato sulla tempia, ottenendo un tracciato fotografico dei movimenti provocati dal passaggio dell'onda sfimica nell'arteria. Il loro procedimento è stato migliorato in seguito da TUNIS e WOLFF ⁽¹³⁾ nel corso di ricerche sulle quali avremo occasione di ritornare, utilizzando un quarzo piezoelettrico al quale le pulsazioni sono trasmesse a mezzo di una capsula di glicerina che riposa sulla cute sovrastante l'arteria. JOHNSON ⁽⁸⁾ ha egli pure registrato le pulsazioni dell'arteria temporale usando un oscillometro ad alcool, mentre NISTRI, GALLETTI e ARCANGELI ⁽²³⁾ hanno impiegato cristalli piezoelettrici collegati alla cute sovrastante l'arteria a mezzo di una trasmissione mista aria-acqua.

L'opportunità di proseguire sulla via di queste ricerche ci ha convinti della necessità di usare un metodo di maggiore sensibilità, cosa che abbiamo ottenuto, come sopra abbiamo riferito, inserendo una trasmissione ad aria e a pressione controllata tra la capsula piezo-elettrica e la regione temporale del soggetto in esame.

Ci è sembrato opportuno denominare piezosfigmogramma il tracciato così ottenuto per indicare, già nel nome, il metodo usato seguendo quanto aveva fatto DONZELOT ⁽¹⁷⁾ nello studio dello sfimogramma carotideo.

Nel soggetto normale il piezosfigmogramma temporale presenta un certo numero di caratteristiche che lo differenziano dai tracciati raccolti sulla carotide, sulla brachiale e sulla radiale.

Dal punto di vista qualitativo l'ampiezza dei tracciati ottenuti in

condizioni che consentono una esatta comparazione tra loro è sempre inferiore a quella del tracciato raccolto sulla carotide comune e sulla arteria brachiale ed è generalmente comparabile al polso radiale da cui differisce a volte in più e a volte in meno.

Dal punto di vista della forma il piezosfigmogramma temporale normale presenta due parti nettamente distinte, la sistolica e la diastolica, come il sfigmogramma carotideo.

La parte sistolica inizia con una ascensione che presenta la stessa ripidità di quella che si registra sulla carotide, segue un plateau sistolico, che scende progressivamente, più o meno rapidamente verso la linea isoelettrica.

L'incisura presenta nel tracciato temporale, delle caratteristiche che la distinguono dal tracciato carotideo e dal tracciato radiale. Per la sua posizione essa si trova pressochè costantemente ad un livello maggiore che nel tracciato carotideo e ha una forma a V aperto pur restando meno marcata e profonda che nel tracciato brachiale e radiale.

Nella parte diastolica del piezosfigmogramma, si osserva in modo del tutto generale, la discesa progressiva del tracciato, che, iniziando piuttosto in alto, si abbassa regolarmente verso l'asse isoelettrico che raggiunge all'inizio della successiva presistole. Mentre la parte sistolica riproduce nel suo insieme abbastanza fedelmente il tracciato caratteristico della carotide, la parte diastolica si differenzia nettamente dal tracciato carotideo somigliando di più ai tracciati brachiale o radiale che in genere hanno una forma più sinusoidale.

Dal punto di vista interpretativo le caratteristiche della contrazione del muscolo cardiaco vanno ricercate in particolare sulla forma del tracciato sistolico. Per quanto concerne le caratteristiche della circolazione periferica esse possono essere prese in considerazione in due modi differenti: 1) le variazioni dell'ampiezza del tracciato e in particolare della porzione sistolica iniziale possono avere origine da tre cause: a) i cambiamenti che sopraggiungono nelle resistenze vascolari poste a monte del punto di registrazione per il fatto che le azioni vasomotorie si esercitano sulle arterie situate tra la carotide e la temporale; b) le variazioni di pressione arteriosa e in particolare i rapporti tra la pressione del sangue dell'arteria temporale e la contropressione alla quale viene registrato lo sfigmogramma; c) l'effetto possibile di un rimbalzo dell'onda iniziale nel caso di una forte variazione delle resistenze periferiche che si stabilisse a distanza dalla capsula di registrazione. In linea di massima il primo fattore interviene in modo predominante di modo che una diminuzione di altezza del tracciato corrisponde generalmente ad una vasocostrizione e un aumento ad una vasodilatazione.

2) Al dilà di questo primo criterio, la forma della porzione diastolica del tracciato rappresenta un elemento che spesso è utile per apprezzare lo stato di vasodilatazione o di vasocostrizione del territorio irrigato dall'arteria temporale. Un'incisura — ricordiamo che si tratta dell'accidente che separa la parte sistolica dalla parte diastolica dello sfigmogramma — situata molto al disopra della linea isoelettrica, e un tracciato diastolico che si abbassa tardivamente e progressivamente al livello che rappresenta il punto di partenza dell'onda sistolica seguente, costituiscono l'uno e l'altro insieme i segni di una vasocostrizione periferica. Un abbassamento dell'incisura e una curva diastolica che raggiunge rapidamente la linea isoelettrica corrisponde d'altra parte ad una vasodilatazione.

Per quanto concerne le onde che si notano sul tracciato diastolico l'interpretazione proposta da TUNIS e WOLFF (²⁴) che le assimilano alle onde di riflessione meriterebbe ulteriore conferma. Alla luce delle recenti esperienze di MÜLLER (¹⁶) alle quali noi abbiamo già fatto allusione, e dei nostri risultati, ci sembra di poter dire che le onde di riflessione propriamente dette non possano essere osservate che sui grossi vasi e a distanza sufficientemente grande dalla periferia. Essendo la velocità di propagazione dell'onda dell'ordine di 500 cm/sec. l'apparizione di un'onda riflessa non può comparire nella parte diastolica del tracciato — cioè a dire con un ritardo di 0,16 sec. circa — altro che nel caso che l'ostacolo si trovi a circa 40 cm. dal punto dove viene raccolto il tracciato. E' evidente che questa condizione non può porsi per l'arteria temporale.

V) AZIONE DEI FARMACI SUL PIEZOSFIGMOGRAMMA TEMPORALE.

Il piezosfigmogramma temporale dell'uomo presenta, sotto l'influenza di diversi farmaci vasomotori delle importanti variazioni il cui esame si mostra istruttivo per l'analisi degli elementi che compongono il tracciato normale.

Noi abbiamo esaminato l'effetto dei prodotti vasodilatatori, istamina, nitrito di amile e trinitrina e di due vasocostrittori, la nor-adrenalina e l'ergotamina.

a) *Istamina.*

Il piezosfigmogramma temporale dell'uomo presenta delle modificazioni caratteristiche sotto l'influenza dell'istamina che appaiono dopo la somministrazione rapida di 0,010-0,030 mg. per via endovenosa corrispondente ad una dose di 0,0005-0,001 mg/kg. di prodotto come hanno dimostrato le ricerche condotte su oltre trenta soggetti normali esaminati.

Dal punto di vista dell'ampiezza, il tracciato presenta sovente un aspetto bifasico. Una riduzione di ampiezza può essere osservata subito dopo la fine dell'iniezione e a questa fa seguito un rialzo che generalmente supera il livello iniziale.

Dal punto di vista della morfologia la porzione sistolica prende un aspetto caratteristico a guglia, il plateau diviene progressivamente più inclinato e l'incisura si abbassa rapidamente fino a raggiungere la linea isoelettrica. Simultaneamente il tratto diastolico si modifica, l'onda dicrota si appiattisce e si allarga e la porzione discendente si confonde colla linea isoelettrica o addirittura risale il tratto sistolico dell'onda seguente.

Le due fasi del piezosfigmogramma corrispondono ai due periodi dell'azione dell'istamina, la prima — caratterizzata da una diminuzione di ampiezza — alla ipotensione, alla vasodilatazione cutanea e alla comparsa del rossore; la seconda — caratterizzata da un tracciato di grande ampiezza — al periodo di transizione tra il rossore e la cefalea.

Per quanto concerne l'interpretazione del tracciato, la diminuzione iniziale di ampiezza deve essere messa in rapporto coll'ipotensione provocata dall'istamina, mentre l'accrescimento che segue è legato alla diminuzione delle resistenze periferiche a monte della capsula registratrice. Le modificazioni che concernono la forma dell'onda sistolica e la porzione diastolica del tracciato sono molto caratteristiche. In esse noi possiamo vedere, secondo quanto abbiamo detto sopra, i segni di una dilatazione vascolare e di una resistenza fortemente abbassata a valle del punto dove si raccoglie il tracciato. E' così possibile spiegare facilmente con una diminuzione di resistenza nel letto capillare il fatto che l'onda sistolica, non incontrando alcun ostacolo, scorra senza ritardi e lasci l'arteria temporale, praticamente atona nell'intervallo che separa una gettata dall'altra.

Questi risultati ci confermano quelli ottenuti da WOLFF (7) e ci mostrano l'importanza che rivestono, a fianco delle variazioni di ampiezza, i cambiamenti di forma dei tracciati.

Negli stessi soggetti sono stati registrati contemporaneamente i polsi radiale, temporale e carotidei. Le variazioni provocate dall'istamina non sono sempre parallele sulle differenti arterie; si osserva in particolare che l'arteria temporale può essere la sede di modificazioni importanti mentre il polso radiale appare immutato.

E' interessante notare che le modificazioni del piezosfigmogramma che sono state messe in evidenza sull'uomo, sono state ritrovate nelle ricerche condotte sull'animale. In una prima serie di esperienze si è registrato nel cane cloralosato le pulsazioni della carotide e dell'arteria fe-

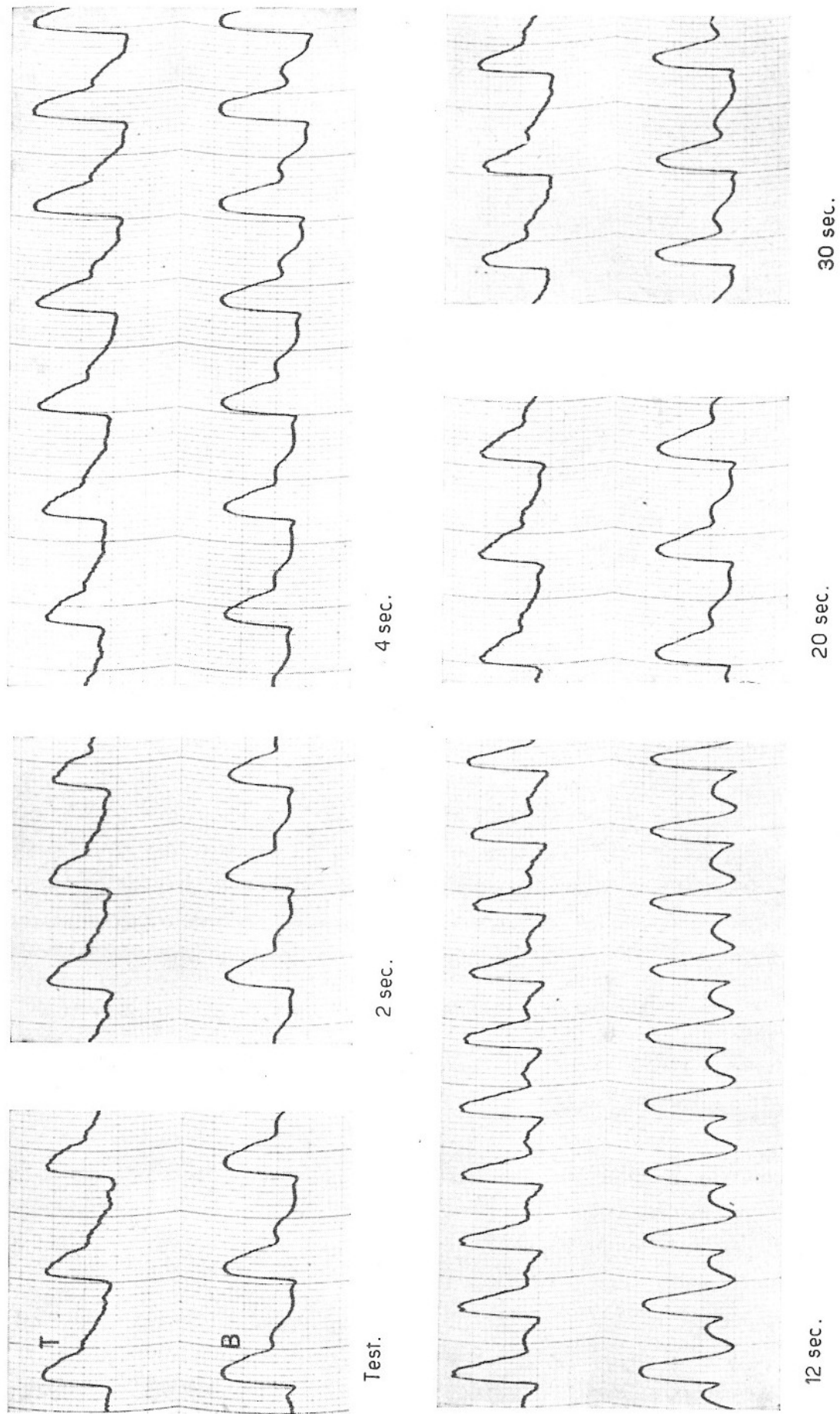


Fig. 4. — Effetto dell'istamina sul piezosfigmogramma temporale e brachiale. - Iniezione endovenosa di mg 0,010 di cloridrato di istamina.

morale osservando l'effetto provocato da una perfusione lenta di istamina. In una seconda serie sono state effettuate ricerche parallele sul cane sveglio in cui una loupe carotidea alla Leersum ci consentiva di ottenere un tracciato piezosfigmografico senza che l'animale avesse a soffrire e senza che la registrazione venisse influenzata dai movimenti respiratori.

Sia nell'una che nell'altra serie di esperienze, tenendo conto delle differenze che abbiamo sottolineato, e che esistono tra i piezosfigmogrammi delle diverse arterie, si è constatato che l'istamina esercita sul tracciato ottenuto nel cane, le stesse variazioni che sono riscontrabili nei tracciati ottenuti sull'uomo. La vasodilatazione è riconoscibile per la forma maggiormente smussata e l'andatura sinusoidale del tracciato e per il ricadere della porzione diastolica sulla linea isoelettrica.

b) *Trinitrina*.

L'azione della trinitrina è stata studiata nell'uomo somministrando il farmaco alla dose di 1-2 mg per via perlinguale. L'interesse dei tracciati raccolti è grande perchè si è constatato che l'azione sul piezosfigmogramma temporale appare al di fuori di ogni variazione di pressione, ciò che rende anche più semplice l'interpretazione.

Le prime modifiche del tracciato appaiono 1-2 minuti dopo la somministrazione del farmaco e l'azione dura 20-30 minuti. Esse consistono nell'evidenziarsi dell'incisura che si fa più profonda rispetto al test iniziale. Anche l'onda dicrota viene modificata e si fa prominente sul tratto discendente del tracciato. A questo punto inizia una modica cefalea a carattere pulsante. Al quinto minuto il paziente avverte generalmente una forte cefalea, il tracciato mentre non presenta variazioni nella parte diastolica, si fa prominente e a forma di guglia nel tratto sistolico e sovente compare alla sommità del tracciato un'onda anacrota più rilevante dell'onda primaria. Dopo 9 minuti dalla somministrazione del farmaco l'aspetto del tracciato tende a normalizzarsi, l'incisura va mano a mano facendosi meno evidente e l'onda dicrota cessa di essere prominente sul tracciato mentre invece persiste la forma a guglia del tratto sistolico e la cefalea diminuisce di intensità.

Dopo il decimo-quindicesimo minuto il tracciato presenta una maggiore ampiezza del tracciato test.

Significativo è un raffronto tra il tracciato raccolto sulla arteria temporale e quello raccolto sulla radiale del lato omologo. Nella radiale infatti le manifestazioni descritte per la temporale sono accentuate al massimo: l'incisura raggiunge la linea isoelettrica e l'onda dicrota nel rimbalzo raggiunge un'altezza che di poco si discosta dalla altezza disegnata sul tracciato raccolto all'inizio dell'esperimento. Al quinto minuto il pie-

zosfigmogramma nel tratto sistolico assume la forma di una guglia affilata in cui non è possibile distinguere il plateau sistolico e al nono minuto, mentre l'escursione sistolica si riduce compare sovente un rilievo dell'onda presistolica sul tratto diastolico del tracciato. I due tracciati, temporale e radiale, riacquistano la forma primitiva tra il ventesimo e il trentesimo minuto, con una rapidità maggiore per l'ultimo dei due.

c) *Nitrito di amile.*

L'effetto vasodilatatore del nitrito di amile, a causa dell'intensità colla quale si manifesta e la fugacità della sua azione, è stato esaminato molto per tempo dagli autori che si sono occupati di sfigmografia. Ci sembra pertanto assai interessante mettere a confronto i nostri risultati con quelli ottenuti verso la fine del secolo scorso dalla scuola di Marey e da quella di Mosso sul polso radiale.

Dobbiamo riconoscere che nonostante i mezzi rudimentali impiegati da questi autori l'azione vasodilatatrice del nitrito di amile era stata messa in evidenza con grande chiarezza.

L'inalazione per un tempo corrispondente a cinque atti inspiratori normali di poche gocce di nitrito di amile provoca immediatamente nel tracciato temporale del soggetto una caduta dell'ampiezza che si effettua a spese sia del tratto sistolico che del tratto diastolico, mentre appare chiara una incisura che separa il tratto presistolico dall'inizio della fase sistolica. Dopo 10 secondi il tracciato si fa più ampio mentre l'incisura si abbassa fino a raggiungere la linea isoelettrica. L'onda dicrota, che nei tracciati della trinitrina abbiamo visto farsi prominente, al contrario, sotto l'azione del nitrito di amile si appiattisce mentre tutto il tratto diastolico tende a risalire la linea del tratto sistolico della pulsazione seguente. Dopo 30-40 secondi dall'inizio delle modificazioni del tracciato, mentre il tratto sistolico permane nella sua forma prominente a guglia, il tratto diastolico torna a modificarsi per riprendere la forma iniziale.

Anche nel caso del nitrito di amile il confronto tra il tracciato del polso radiale diventa significativo. In questo caso è stato notato, nella quasi totalità dei soggetti, la mancanza del tratto di riduzione dell'ampiezza del tracciato che è stata messa in evidenza nel polso temporale e il passaggio diretto dal tracciato normale ad uno di maggiore ampiezza. A carico del tratto sistolico si notano profonde modifiche: una onda anacrota compare e si fa prominente mentre si appiattisce la sommità dove compaiono sovente leggere ondulazioni che differenziano profondamente questo tracciato da quello temporale. Da questo punto la penna cade rapidamente e l'incisura si fa profonda raggiungendo la linea isoelettrica.

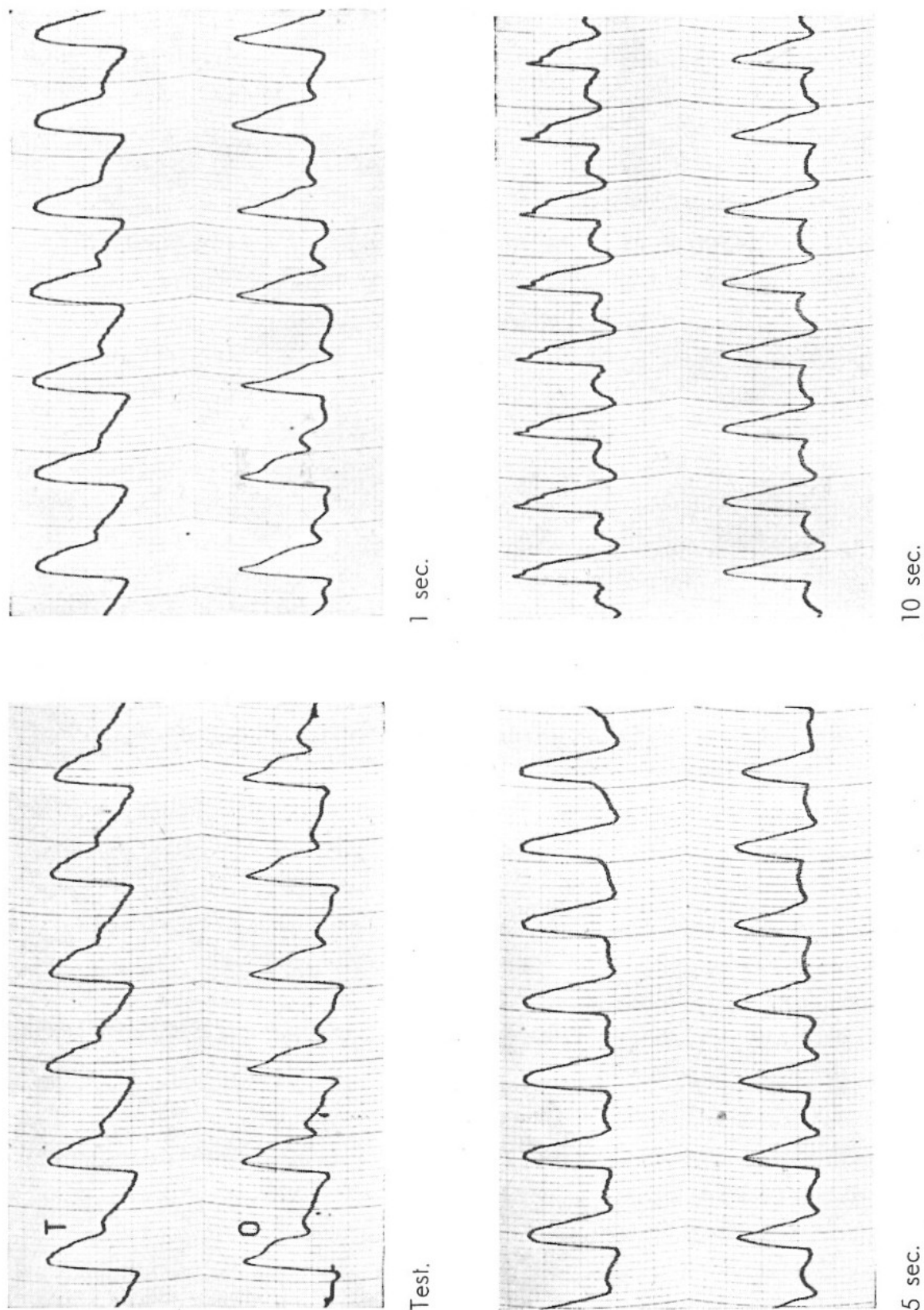


Fig. 5. — *Effetto del nitrito di amile sul piezosignogramma temporale e occipitale. - Inspirazione di vapori di nitrito di amile corrispondenti a cinque inspirazioni normali.*

Nei confronti delle manifestazioni che accompagnano queste variazioni si deve rilevare che il tratto che mostra un aumento di ampiezza dell'escursione sistolica e una caduta del tratto diastolico coincide con il rossore del volto e una forte pulsazione al giugolo denunciata come assai noiosa dal paziente. Modica o insignificante la cefalea che nei soggetti

sensibili coincide col momento in cui il tratto diastolico tende a risalire il tratto anacrotico dell'onda.

d) *Nor-adrenalina.*

L'azione dei farmaci vasocostrittori sul piezosfigmogramma ha posto, specie per quanto concerne le arterie periferiche, dei problemi nuovi in quanto l'interpretazione dei tracciati si presenta più complessa alla luce delle attuali nostre conoscenze di quanto non sia l'interpretazione dei tracciati ottenuti somministrando vasodilatatori.

Mentre possiamo infatti appoggiarci su una vasta documentazione per quanto riguarda l'azione dei farmaci vasodilatatori, le informazioni che noi abbiamo sulle variazioni apportate al tracciato piezografico dall'azione dei farmaci vasocostrittori sulle arterie periferiche sono molto più frammentarie.

Abbiamo visto come i farmaci vasodilatatori, facilitando l'accesso del sangue alla periferia, creano nelle differenti arterie che sono state oggetto dei nostri esami, un tipo di tracciato più o meno uniforme che è la curva sinusoidale dell'istamina. Nel caso dei farmaci ad azione vasocostrittrice al contrario l'accrescimento delle resistenze arteriolari separa sempre più i territori vascolari periferici dai territori vascolari centrali cosicchè ciascuno acquista caratteristiche proprie.

Un'altra difficoltà è legata al fatto che i farmaci vasocostrittori esercitano raramente una azione elettiva sui vasi periferici mentre esercitano una azione sul ritmo, la conduzione cardiaca o il miocardio stesso che è suscettibile essa stessa, al di fuori di ogni fattore periferico, di modificare lo sfigmogramma sia centrale che periferico.

Tra i farmaci vasocostrittori abbiamo scelto la nor-adrenalina per evitare gli effetti collaterali provocati dalla tachicardia che segue la somministrazione di adrenalina.

La somministrazione per via i.m. di 0,50 mg di nor-adrenalina in un individuo normale provoca un notevole rialzo della pressione e caratteristiche variazioni del piezosfigmogramma temporale.

Le variazioni si notano sia a carico del tratto sistolico che del tratto diastolico. Dopo 2-3 minuti dall'iniezione, mentre la pressione inizia a salire, appare una modifica del plateau sistolico che va facendosi sempre meno inclinato verso il basso. Al quinto minuto anche l'incisura e l'onda dicrota tendono a risalire verso la sommità tanto che in alcuni tracciati la parte più rilevante dell'onda appare formata da tre cuspidi poste allo stesso livello: l'onda dicrota, e le due onde che segnano l'inizio e la fine del plateau sistolico. Verso il ventesimo minuto quest'ultimo assume la

forma del tracciato base, mentre permane ancora elevata l'onda dicrota che solo verso il trentesimo-quarantesimo minuto ritorna al livello iniziale.

La risposta alla nor-adrenalina varia però entro un certo margine a seconda degli individui particolarmente per quanto concerne il tratto sistolico che può essere più o meno elevato del tracciato base a seconda che il farmaco abbia agito con maggiore o minore intensità sul miocardio. Comunque anche negli individui in cui si nota un tratto sistolico più alto del tracciato base, il tratto diastolico e l'onda dicrota tendono ad elevarsi mostrando con questo chiaramente una aumentata resistenza periferica.

Il confronto col tracciato radiale è molto significativo in quanto questo appare sempre ridotto di altezza, il tratto sistolico mostra la caratteristica modifica del plateau sistolico che si fa sempre meno verticale e il tratto diastolico e l'onda dicrota appaiono sempre elevati sul tratto discendente.

L'interpretazione dei tracciati di nor-adrenalina si presenta per altro non priva di difficoltà per l'innegabile influenza che sull'onda sfigmica provoca il rialzo pressorio che, in alcuni casi, è stato notato essere di 80-100 mm di Hg. E' evidente che in queste condizioni particolarmente il tratto sistolico debba risultare influenzato essendo tale rialzo, pressorio dovuto in parte alla vasocostrizione periferica, ma in parte alla maggiore forza di contrazione del cuore. Per altro le modifiche del tratto diastolico che si fa più ripido e il rialzo dell'incisura sul tratto anacrotico possono, anche in caso di un tracciato di maggiore ampiezza del piezosfigmogramma di base, dare la misura della vasocostrizione periferica.

e) *Ergotammina.*

Interessante il parallelismo che si può stabilire tra il piezosfigmogramma temporale raccolto in pazienti trattati con nor-adrenalina e quello registrato in individui a cui viene somministrata ergotammina.

Una iniezione e.v. di 0,25 mg o una i.m. di 0,50 mg dell'alcaloide provoca in un individuo normale notevoli variazioni del tracciato piezosfigmografico sia nel tratto sistolico che nel tratto diastolico. Dopo la somministrazione e.v. al secondo minuto il plateau sistolico assume una forma pianeggiante con una rapidità maggiore di quanto non si è notato nel caso della somministrazione di nor-adrenalina, mentre l'onda dicrota si spinge verso l'alto e tutto il tratto diastolico si fa ripido ed elevato denunciando un notevole accrescimento delle resistenze periferiche.

Successivamente il plateau sistolico tende ad assumere una posizione inclinata verso il tratto anacrotico dell'onda e tutto il tratto sistolico si

va abbassando. Non è stata mai notata, come invece abbiamo rilevato nei tracciati da nor-adrenalina, un rialzo del tratto sistolico e ciò evidentemente in rapporto alla scarsa azione sulla pressione che solo eccezionalmente sale, nei pazienti a cui è stata somministrata ergotammina, di 5-10 mm di Hg.

Il ridursi dell'altezza del tratto sistolico e l'elevarsi del tratto diastolico danno, in alcuni casi, la caratteristica forma che abbiamo notato a proposito della nor-adrenalina, cioè una sommità dell'onda formata da tre cuspidi di cui una è l'onda dicrota, e le altre due onde sono i rilievi che segnano l'inizio del plateau sistolico. Per altro, a differenza di quanto avviene nei tracciati da nor-adrenalina, il rilievo che segna l'inizio del plateau sistolico si trova sempre ad un'altezza inferiore di quello che segna la fine e sovente tale aspetto persiste oltre il cinquantesimo-sessantesimo minuto.

Il raffronto tra il tracciato radiale e il tracciato temporale mostra un chiaro parallelismo tra i due, pur notandosi una azione dell'ergotammina più fugace sul tracciato temporale che non sul tracciato radiale.

L'effetto dell'ergotammina sul piezosfigmogramma è notevolmente più duraturo di quello che si ottiene colla nor-adrenalina. Infatti; mentre dopo 60-90 minuti non è più riscontrabile variazione alcuna sul piezosfigmogramma degli individui trattati con nor-adrenalina, le modifiche indotte dall'ergotammina sono riconoscibili ancora dopo sedici e a volte dopo quarantotto ore.

I risultati che abbiamo riferiti sull'azione della nor-adrenalina e dell'ergotammina concordano in linea di massima, con quelli ottenuti da TUNIS e WOLFF^(13, 24) e con quelli che sono stati descritti per l'infusione di Nor-adrenalina da PETERSON, DUFF e SWAN⁽²⁵⁾. La sensibilità del metodo da noi impiegato ha inoltre permesso di mettere in luce l'importanza che rivestono, accanto alle modificazioni dell'ampiezza, le modifiche di forma dei tracciati sfigmografici. Queste modifiche hanno infatti permesso di individuare i fenomeni che si svolgono a monte e a valle della capsula esplorante fino a raggiungere da un lato la funzionalità del muscolo cardiaco e dall'altra quella del sistema arterioso-capillare.

VI) DISCUSSIONE.

Le osservazioni che abbiamo riportato dimostrano come la registrazione dello sfigmogramma temporale nell'uomo rappresenta un metodo preciso che permette di mettere in evidenza delle reazioni vasomotorie e capace di consentirne lo studio oggettivo.

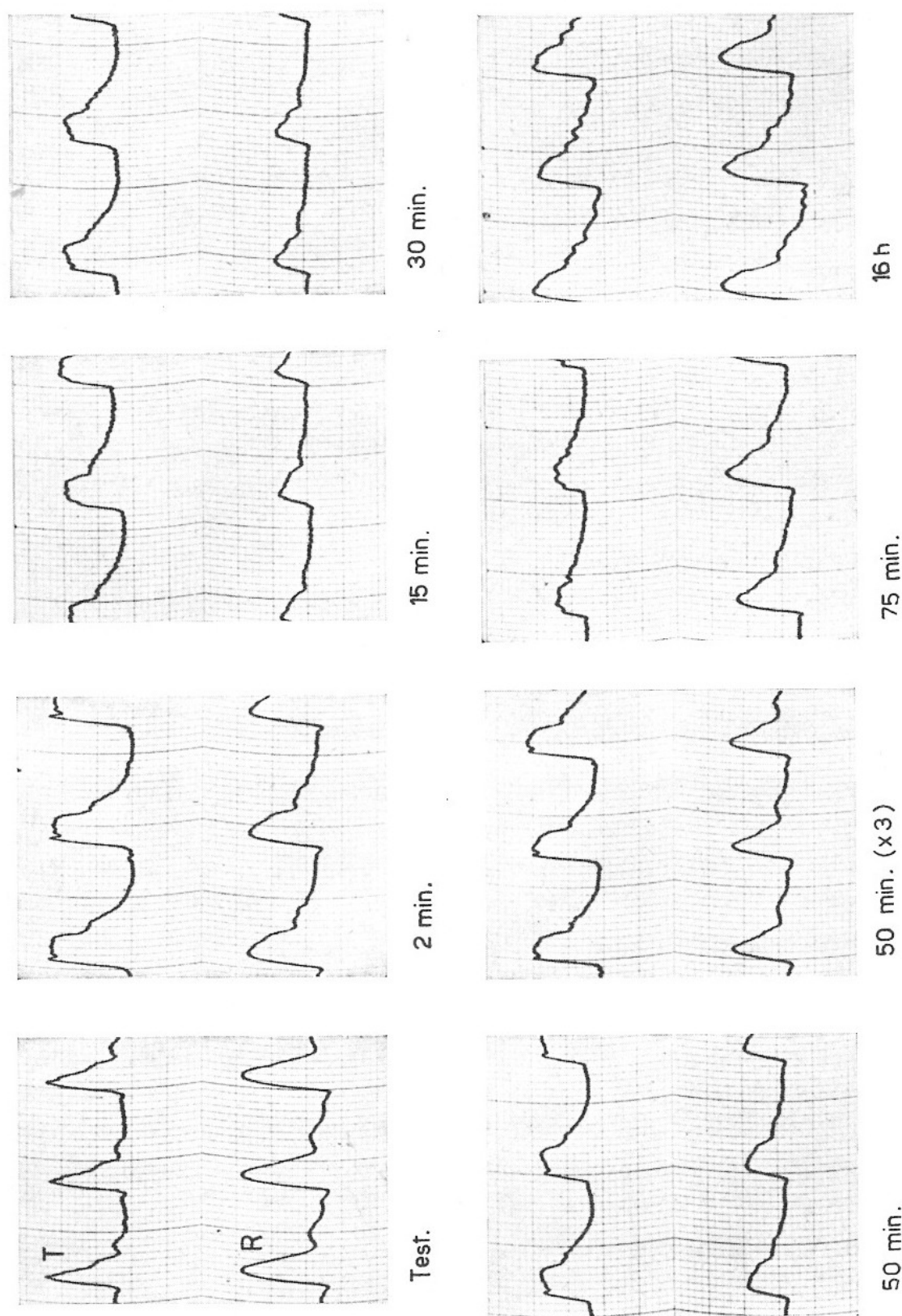


Fig. 6. — Effetto dell'ergotamina sul piezosfigmogramma temporale e radiale. Iniezione endovenosa di 0,25 mg di ergotamina.

I risultati concernenti l'azione dei farmaci vasodilatatori e vasocostrittori temporali appaiono particolarmente significativi se si mettono in rapporto colle nostre conoscenze sulle cefalee sperimentali da istamina e trinitrina e dall'altro lato con quello che noi sappiamo sui farmaci impiegati nella terapia dell'emigrania.

a) *Prove di cefalea sperimentale.*

Dopo che HARMER e HARRIS ⁽²⁶⁾ avevano segnalato nel 1926 per la prima volta la comparsa di una cefalea nei soggetti ai quali era stata iniettata una debole dose di istamina, lo studio delle cefalee istaminiche è stato ripreso da PICKERING e HESS ⁽²⁷⁾ e CLARK, HOUG e WOLFF ⁽²²⁾ e da numerosi altri autori, mentre HORTON e coll. ⁽²⁸⁾ segnalavano una particolare « cefalea istaminica » da non confondersi con quella sperimentale provocata dalla somministrazione endovenosa del farmaco, che poteva essere scatenata, in alcuni pazienti soggetti a una periodica e caratteristica crisi cefalalgica.

La concomitanza di un'azione cefalalgogena e vasodilatatrice che si svolge prevalentemente nel distretto cefalico, era stata notata anche dai primi autori ^(26, 27); successivamente una azione vasomotrice cefalica e cerebrale dell'istamina era stata descritta in particolare nei lavori di WEISS, LENNOX, ROBB e ELLIS ⁽²⁹⁾, di BRUCH ⁽³⁰⁾, CAMERON ⁽³¹⁾, DILLE e HORTON ⁽³²⁾, MARTINETTI ⁽²⁾, ALEMAN e coll. ⁽³³⁾, e SICUTERI ⁽⁴⁾.

La cefalea istaminica si presenta con caratteristiche proprie e molto peculiari. All'iniezione e.v. di una dose di 0,002-0,010 mg. di cloridrato di istamina, segue entro pochi secondi un sapore acido-metallico in bocca, indi un intenso arrossamento al volto e una sensazione di calore a tutto il cranio, qualche volta modico cardiopalma e senso di pulsazione al giugolo, quindi, non appena il rossore tende ad attenuarsi insorge cefalea con carattere pulsante bilaterale nella regione fronto-parietale e sopraorbitaria.

Questa successione di tempi, il fatto che il dolore non compare subito dopo l'iniezione o al momento della caduta della pressione arteriosa e della concomitante ipertensione liquorale, nè quando lo sfigmogramma diminuisce di ampiezza, ma al contrario quando esso diventa più alto, dimostra che la cefalea sperimentale da istamina è legata alla vasodilatazione, alla distensione arteriosa e alla deformazione che consegue dei vasi unita ad una concomitante atonia vascolare e a un aumento della pressione arteriosa generale ⁽³⁴⁻³⁵⁾.

In questi fatti troviamo anche la spiegazione del perchè la cefalea istaminica può essere interrotta da inalazione di nitrito di amile e da una compressione della carotide e perchè il dolore non compare se si effettua una perfusione lenta di istamina nel corso della quale la vasodilatazione si accompagna ad una ipotensione generale e ad una progressiva e non violenta dilatazione dei vasi. Il dolore per altro si è notato che compare in tutta la sua intensità non appena si sospende la perfusione.

Al di fuori dell'istamina un certo numero di farmaci vasodilatatori è capace di provocare una caratteristica cefalea. L'attenzione è stata re-

centemente attirata sulla possibilità di provocare la cefalea nell'uomo con sostanze capaci di « liberare istamina » e sembra che lo stesso meccanismo possa essere invocato per le cefalee provocate da somministrazione di proteine eterogenee (³⁶).

La cefalea provocata da trinitrina rappresenta un altro classico esempio di cefalea legata a vasodilatazione del territorio cefalico (³⁷). La dose e la via indicata da SCHNITKER (1-3 mg di nitroglicerina per via perlinguale) sono le stesse da noi impiegate nelle nostre ricerche, mentre DALSGAARD (³⁵) utilizza una pomata di trinitrina al 2% che applica alla regione frontale.

La localizzazione dei vasi che sono all'origine della cefalea non ha ancora potuto essere fissata con certezza. Un contributo importante a questo riguardo è stato apportato dalle ricerche di FAY (³⁸) e PENFIELD (³⁹) che sono state riprese ed ampliate da WOLFF (⁷) che ha messo in evidenza la « sensibilità » alla trazione delle arterie meninge e dei vasi venosi.

Per quanto concerne le cefalee provocate dai vasodilatatori e l'ipotesi di un loro rapporto colla formazione di edemi cerebrali perivascolari suggerita da VON JOO nel 1936 (⁴⁰) e da PACIFICO nel 1941 (⁴¹) non sembra che possa essere presa in considerazione data la brevità della durata e la rapidità colla quale sparisce la cefalea sperimentale.

In seguito alle osservazioni di NORTHFIELD (⁴²) che ha notato come la cefalea non insorge quando si inietta nella carotide esterna l'istamina, e di GUSHING (⁴³) che ha osservato la comparsa della cefalea quando l'istamina viene iniettata nel ventricolo laterale del cervello, la cefalea istaminica fu attribuita alla vasodilatazione del territorio della carotide interna. SCHNITKER (³⁷) sottolineando le differenti origini della cefalea emicranica e di quella istaminica ha proposto: a) per la cefalea istaminica e per la cefalea febbrile un meccanismo legato alla vasodilatazione delle branche della carotide interna e delle arterie vertebrali e, b) per la cefalea provocata dalla trinitrina, per l'emicrania e le cefalee legate alla ipertensione arteriosa, un meccanismo legato alla distorsione delle arterie craniali e di alcuni distretti extracranici dipendenti dalla carotide esterna.

Anche se una tale classificazione possa apparire troppo schematica, una partecipazione dei vasi extracranici alla cefalea vascolare sembra indubbia. E' difficile dire a tutt'oggi se i territori irrigati dalla carotide esterna possono essere realmente i punti di partenza di una caratteristica cefalea o se il dolore cefalico corrisponda ai fatti concomitanti a reazioni vascolari e algogene che si svolgono parallelamente all'interno e all'esterno del cranio.

Va infatti tenuto presente che i nervi cranici che si considerano le vie efferenti del dolore cefalico sono il trigemino per la regione sopra-

tentoriale, i primi tre nervi cervicali e il IX e X per la zona sottotentoriale per cui le relazioni che essi stabiliscono tra i vari punti endo ed esocranici rende più difficoltosa la identificazione della sede di origine del dolore.

b) *Meccanismo di azione terapeutica dell'ergotamina nell'emicrania.*

L'ergotamina rappresenta a tutt'oggi il rimedio classico per stroncare l'attacco emicranico. Le prime osservazioni sull'azione medicamentosa dell'ergotina nell'emicrania sono state pubblicate da THOMSON nel 1898 ⁽⁴⁴⁾ e MAIER nel 1926 ha descritto l'azione dell'ergotamina ⁽⁴⁵⁾ nell'emicrania. I brillanti risultati ottenuti da TSANK nel 1931 ⁽⁴⁶⁾ e dal 1933 al 1935 da PODOLSKY ⁽⁴⁷⁾, LENNOX e STORCH ⁽⁴⁸⁾, ALLEN e LOGAN ⁽³¹⁾, BROOK, O' SULLIVAN e YOUNG ⁽⁴⁾ hanno confermato definitivamente il valore di questa terapia al punto che oggi i risultati ottenuti coll'impiego dell'ergotamina rappresentano dei criteri per la classificazione dell'emicrania ⁽⁴⁹⁾.

L'ergotamina è generalmente impiegata nell'uomo alla dose di 0,025-0,050 mg. per via intramuscolare ed eccezionalmente alla dose di 0,025 mg per via endovenosa e viene somministrata all'inizio dell'attacco emicranico ⁽⁵⁰⁾. L'azione del medicamento è particolarmente specifica secondo LENNOX ⁽⁵¹⁾ per l'emicrania. In questo caso i miglioramenti si osservano nella proporzione del 90% mentre i buoni risultati negli altri tipi di cefalea sono solo del 15%.

Per quanto concerne il meccanismo di azione dell'ergotamina, differenti ipotesi sono state avanzate a seconda del concetto che ciascun autore ha della patogenesi dell'emicrania. L'ipotesi di un meccanismo analgesico generale dell'ergotamina può, al giorno d'oggi, essere verosimilmente scartato. Quanto a quella di una azione simpatolitica che è stata avanzata dai primi autori perchè ben rispondente al meccanismo patogenetico formulato da DU BOIS-REYMOND ⁽¹⁾, e sostenuto ancora nel 1925 questa è stata abbandonata assieme alla concezione simpaticotonica dell'emicrania. Si è giustamente fatto osservare infatti che le minime dosi necessarie per un efficace intervento terapeutico dell'ergotamina nella crisi emicranica e la differenza considerevole tra questa e la dose necessaria per ottenere un effetto simpatolitico, rendevano poco probabile questa ipotesi.

E' solo nel 1936 che LENNOX ⁽⁵²⁾ formula l'ipotesi secondo la quale il meccanismo di azione dell'ergotamina vada ricercato nella sua azione vasomotrice e tonica sulle pareti arteriose. Benchè tentata a diverse riprese, sia nell'uomo che nell'animale e con tecniche varie la dimostrazione di una azione vasocostrittrice dell'ergotamina suscettibile di eser-

citare in maniera prolungata e duratura il suo effetto, non ha potuto essere chiaramente messa in evidenza. LENNOX e i suoi collaboratori nella impossibilità di dimostrare una tale azione si erano limitati a parlare di un certo irrigidimento del sistema vascolare.

Questa dimostrazione, di una azione terapeutica dell'ergotamina che si esercita attraverso una azione sui vasi è stata invece dimostrata da WOLFF e GRAHAM nel 1938 ⁽⁵³⁾ e confermata da TILGREEN ⁽⁵⁴⁾. Tutti questi autori hanno notato una diminuzione dell'ampiezza dello sfigmogramma temporale nel paziente in crisi emicranica trattato con l'alcaloide. Riducendo le difficoltà tecniche e adottando il metodo di registrazione dello sfigmogramma temporale utilizzato da WOLFF noi ci siamo messi nelle condizioni di poter seguire le variazioni indotte dai farmaci sul polso temporale e di condurre una analisi precisa sui tracciati ottenuti.

Abbiamo così visto che la diminuzione di ampiezza non rappresenta che una delle modificazioni che l'ergotamina provoca sulla forma dello sfigmogramma temporale. Essa corrisponde alla diminuzione del calibro della arteria e all'aumento delle resistenze a monte del punto di registrazione, sulle pareti della carotide esterna e dell'arteria temporale stessa, mentre le modificazioni della forma del tratto diastolico ci permettono di individuare un aumento considerevole delle resistenze arteriolarì al dilà del punto di registrazione del polso.

Il valore interpretativo di queste modificazioni è confermato dalle analogie che si riscontrano tra le modificazioni provocate nello sfigmogramma temporale dall'ergotamina e dalla Nor-adrenalina. La corrispondenza tra le osservazioni sfigmografiche e gli effetti terapeutici e clinici risulta infine dalla concordanza delle dosi utilizzate e dalla constatazione della durata delle modificazioni periferiche osservate.

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

BIBLIOGRAFIA

- (1) DU BOIS-REYMOND E. - Arch. für. Anat. Physiol., 461 (1860).
- (2) GREPPI E. - Sintesi sulle cefalee mediche, Firenze (1954).
- (3) MARTINETTI R. - Sett. Med., 36: 452 (1948).
- (4) SICUTERI F. - Clin. Ter., 6: 39 (1954).
- (5) VALLERY-RADOT P. e HAMBURGER J. - Les migraines, Paris (1935).
- (6) PICKERING G. W. - Brit. Med. J., 1939: i, 907.
- (7) WOLFF H. G. - Headache and other head pain, New York (1948).
- (8) JOHNSON C. A. - Surgery Gynecol. and Obstet - 93: 735 (1951).
- (9) NISTRI M., GALLETI R. e ARCANGELI P. - Ras. Neurol. Veget., 10: 116 (1953).

- (10) GATTI G. L. e BOVET D. - Rend. Acc. Licei Cl. di Sc. fis. mat. e nat., 21: 128 (1936).
(11) GOMEZ D. M. e LANGEVIN A. - La piézographie directe et instantanée, Paris (1937).
(12) DUCHOSAL P. e TAVEL F. E. - Vers. der Schweiz Physiol. Ges. (1942).
MILLER A. e WHITE P. O. - Am. Heart J., 21: 504 (1941).
(13) TUNIS M. M. e WOLFF H. G. - Am. J. Med. Sci., 224: 563 (1952).
(14) SAHLI H. - Abderhalden Handbuch der biol. Arbeitsmethoden, V/4: 1773 (1927).
(15) FRANK O. - Z. Biol., 90: 403 (1930).
(16) LASZT L. MULLER A. - Helv. Physiol. Acta, 9: 33, 442 (1951) - 10: 1, 239, 442 (1952) - 12: 112 (1954).
(17) DONZELOT E., MEYER-HEINE A. e CATRAIN E. - Presse Med., 62: 379 (1954).
(18) WHITE P. D. - Heart Disease, New York (1951).
(19) JUNGSMANN H. e ROHR H. - Pfl. Arch. für Physiol., 238: 38 (1953).
(20) DALLA TORRE L. - La sphygmographie, Roma (1946).
(21) WEZLER K. e BOGER A. - Ergebn. Physiol., 41: 292 (1939).
(22) CLARK H., HOUG H. e WOLFF H. G. - Proc. Ass. Res. Neurol. and Ment. Dis. - 45: 417 (1935).
(23) GALLETI R., ARCANGELI P. e NISTRI M. - Ras. Neurol. Veget., 10: 128 (1953).
(24) TUNIS M. M. e WOLFF H. G. - Arch. Neurol. Psych., 71: 423 (1954).
(25) PETERSON L. H., DUFF R. S. e SWAN H. J. C. - cit. in: BARCROFF H. e SWAN H. J. C. - Sympathetic control of human blood vessels, London (1953).
(26) HARMER I. M. e HARRIS K. E. - Heart, 13: 381 (1926).
(27) PICKERING G. W. e HESS A. - Clin. Sci., 1: 77 (1933).
(28) HORTON B. T., MAC LEAN A. R. e CRAIG W. M. - Proc. Staff. Med. Mayo Clin., 14: 237 (1939).
(29) WEISS S. e LENNOX W. G. - Arch. Neurol. Psych., 26: 737 (1931); WEISS S., ROBB G. P., ELLIS L. B. - Arch. int. Med., 49: 360 (1932).
(30) BRUCH H. - Klin. Wschr., 16: 236 (1937).
(31) CAMERON D. E. e ROSEN S. R. - Am. J. Med. Sci., 201: 871 (1944).
(32) DILLE R. S. e HORTON B. T. - Proc. Centr. Soc. Clin. Res., 19: 58 (1946).
(33) ALIMAN R. W., ROSENBERG M. e FAZEKAS S. - Arch. Neurol. Psych., 67: 354 (1952).
(34) ANTONI N. - Acta Med. Scand., Suppl. 170: 439 (1946).
(35) DALSGAARD-NIELSEN T. - Acta Psych. et Neurol. - 24: 391 (1949).
(36) *Transaction II Symposium Collegium Internationale Allergologicum - Migraine and Vascular Allergy*, Basel, Intern. Arch. of Allergy 7: 197 (1955); 8: 3 (1956).
(37) SCHNITKER M. T. e SCHNITKER M. A. - J. Am. Med. Ass., 135: 89 (1947).
(38) FAY T. - Arch. Neurol. Psych., 26: 432 (1931).
(39) PENFIELD W. - Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 15: 399 (1935).
(40) VON JOO B. - Arch. für Psych., 103: 497 (1936).
(41) PACIFICO A. - Riv. Patol. Nerv. Ment., 57: 38 (1941).
(42) NORTHFIELD D. W. C. - Brain, 61: 113 (1938).
(43) CUSHING H. - Papers relating to the pituitary body, London (1932).
(44) THOMSON W. H. - J. Nerv. Ment. Dis., 21: 124 (1894).
(45) MAIER H. W. - Rec. Neurol., 1: 1104 (1926).
(46) TSANCK M. A. - Bull. Mem. Soc. Hôp., Paris, 53: 1663 (1931).
(47) PODOLSKY E. - West Virg. Med. J., 29: 173 (1933).
(48) LENNOX W. G., VON STORCH T. J. e SOLOMON P. - Am. J. Med. Sci., 192: 37 (1936).
(49) FRIEDMANN A. P. e VON STORCH T. J. C. - J. Am. Med. Ass., 143: 1323 (1951).
(50) KALLOS P. e KALLOS-DEFNER D. - Progress in Allergy, 3: 438 (1952).
(51) LENNOX W. G. - Am. J. Med. Sci., 195: 438 (1938).
(52) LENNOX W. G. e VON STORCH T. J. C. - J. Am. Med. Ass., 103: 168 (1935).
(53) GRAHAM J. R. e WOLFF H. G. - Arch. Neurol. Psych., 39: 737 (1938).
(54) TILLGREN N. - Nord. Med., 33: 302 (1947).