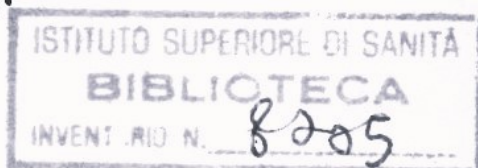


RENDICONTI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



VOLUME XII

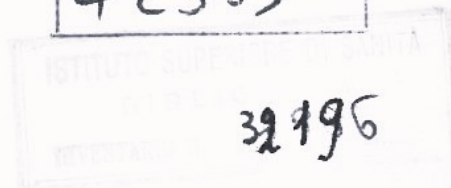


ISTITUTO SUP. SANITÀ

UFF. CONSEGnatARIO

RIC.NE II CTG. - INV. N.

42389



ROMA: FONDAZIONE EMANUELE PATERNÒ
VIA E REGINA MARGHERITA, 299 - ANNO 1949

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DIRETTORE GENERALE
DOMENICO MAROTTA

CAPI DEI LABORATORI E RIPARTI

BIBLIOTECA-SEGRETERIA DIDATTICA-MUSEO: MASSIMO PANTALEONI. - BIOLOGIA: ANTONIO GALAMINI. - CHIMICA: DOMENICO MAROTTA. - CHIMICA TERAPEUTICA: DANIELE BOVET. - EPIDEMIOLOGIA: PIETRO ZANNELLI. - FISICA: GIULIO CESARE TRABACCHI. - INGEGNERIA: EUSEBIO VACINO. - MICROBIOLOGIA: ROMANO MAGGIORA-VERGANO. - PARASSITOLOGIA: ALBERTO MISSIROLI

E. B. CHAIN F.R.A., INCARICATO DEI CORSI DI BIOCHIMICA

FOTOGRAFIE, TAVOLE, DIAGRAMMI, DISEGNI
ESEGUITI DAI FOTOGRAFI E DISEGNATORI DELL'ISTITUTO
A. PICCIRILLI - A. PACELLI

DISEGNO NEL FRONTESPIZIO: FOCO A ROTA DI CARBONI ACCESI (1464)

P R E M E S S A

Questo fascicolo I del volume XII dei Rendiconti non si presenta ad lettori come quelli che lo hanno preceduto, e per questa ragione richiede qualche parola di commento.

Per la prima volta infatti 16 lavori concepiti e eseguiti nell'Istituto vengono presentati insieme, ad illustrare un solo soggetto nei suoi diversi aspetti. I lavori riuniti in questo fascicolo non sono venuti naturalmente a compimento tutti insieme, ma in tempi diversi e, seguendo la normale consuetudine, essi avrebbero potuto essere pubblicati di mano in mano. Tale sistema sarebbe stato comodo per appagare il legittimo orgoglio dei ricercatori, ovvero per « prendere data » come si suol dire, ma avrebbe tolto al soggetto che tanta importanza ha nel campo scientifico e in quello pratico, l'interesse che presenta invece una pubblicazione di insieme e non avrebbe offerto agli studiosi la possibilità di avere riunita e sott'occhio tutta la bibliografia sull'argomento che, iniziatosi con un articolo di indole generale, prosegue con i diversi lavori sperimentali di chimici, di biologi, di naturalisti, di ingegneri, e chiude con un lavoro (17) di clinica chirurgica.

Il soggetto scelto, il curaro, ha grande importanza, sia dal punto di vista teorico che da quello pratico: esso è stato all'ordine del giorno dei più recenti Congressi di Biologia e di Chirurgia, e perciò si giustifica pienamente l'interesse che vi ha portato l'Istituto, attraverso il suo nuovo Laboratorio di Chimica Terapeutica.

E accanto all'attualità di questo soggetto mi è gradito di ricordare quale parte gli scienziati italiani presero alla sua conoscenza, da Martire d'Anghera che nel primo 500 riportò le frecce intrise del misterioso veleno, a Felice Fontana che ne intravide genialmente il modo d'azione, a Vella, a Gaglio, a Bottazzi e ai fisiologi contemporanei.

I lavori che oggi qui si pubblicano, essendo il primo contributo che Daniele Bovet e la sua scuola portano dopo un anno di attività del Laboratorio di Chimica Terapeutica, illustrano meglio di ogni altra parola le finalità di quest'ultimo: leggendo le pagine che seguono gli studiosi potranno veramente seguire la nascita di un nuovo agente terapeutico che,

uscito dai laboratori dei chimici, viene sottoposto ai più severi controlli sugli animali prima di varcare la soglia della clinica.

Sono soprattutto lieto di presentare per la prima volta un insieme di lavori, risultato della collaborazione di vari Laboratori e ricercatori dell'Istituto, e mi auguro che questo fruttuoso esempio sia seguito in avvenire in altri campi, sì che vengano meglio messe in evidenza le diverse attività dell'Istituto e la grandezza dei suoi compiti scientifici.

D. MAROTTA

1. Daniele BOVET e Filomena BOVET-NITTI. — Il curaro. (*)

Le curare est une drogue assez rare dont l'action singulière s'est toujours présentée avec un cortège de merveilleux.

CLAUDE BERNARD
(Lezione del 7 Maggio 1856
al Collège de France)

Riassunto. — In questi ultimi quindici anni cinque scoperte hanno portato nuova luce sul problema del curaro:

1935. - King dà la formula di uno dei principi attivi del curaro, la d-tubocurarina.

1936. - Dale, Feldberg e Vogt mostrano la funzione dell'acetilcolina nella trasmissione neuro muscolare.

1937-1938. - Nuovi contributi sono portati da Wieland e Carneiro e più tardi da Schmid e Karrer nello studio dei principi attivi del curaro di calabasso.

1942-1943. - Applicazione della d-tubocurarina nell'anestesia chirurgica da parte dei chirurghi Griffith e Cullen.

1946. - Prime pubblicazioni su dei prodotti di sintesi aventi proprietà curarizzanti.

Prendendo come punto di partenza la complessa formula chimica della d-tubocurarina si è arrivati oggi successivamente a dei prodotti di sintesi i quali, malgrado la semplicità della loro struttura, hanno azione tipicamente curarizzante.

E' interessante di notare che i prodotti curarizzanti di sintesi che si rivelano oggi come fra i migliori sono dei derivati della colina, il che riveste un'importanza eccezionale se si considera che l'acetilcolina è essa stessa un derivato della colina.

Résumé. — Au cours de ces quinze dernières années cinq découvertes importantes ont éclairé d'un jour nouveau le problème du curare:

1935. - King donne la formule d'un des principes actif du curare, la d-tubocurarine.

1936. - Dale, Feldberg et Vogt expliquent le rôle de l'acétylcholine dans la transmission neuro-musculaire.

1937-1938. - Wieland et Carneiro, et plus tard Schmid et Karrer apportent de nouvelles contributions à l'étude de la structure chimique des principes actifs des curares de calebasse.

(*) *Experientia*, 4, 325 (1948).

Le fotografie di cui alle tavole 2, 3, 4 e 5 ci sono state gentilmente comunicate dal dott. M. H. Sidney Newcomes di New York ma teniamo anche a ringraziare qui il dott. J. A. Shannon e il prof. A. R. McIntyre ai quali dobbiamo di aver potuto riunire questi documenti.

1942-1943. - Application de la d-tubocurarine à l'anesthésie chirurgicale par Griffith et Cullen.

1946. - Premières publications sur des produits de synthèse témoignant de propriétés curarisantes.

En partant de la formule complexe de la d-tubocurarine, l'on est arrivé aujourd'hui progressivement à des produits de synthèse qui, malgré la simplicité de leur structure chimique, témoignent d'actions typiquement curarisantes.

Il est intéressant de souligner que les dérivés de synthèse qui s'avèrent aujourd'hui comme parmi les meilleurs sont justement des dérivés de la choline, ce qui revêt une importance exceptionnelle si l'on considère que l'acétylcholine est elle même un dérivé de la choline.

Summary. — During the last fifteen years there have been made five discoveries which seem to be of particular interest for the curare problem :

In 1935 King clarified the constitution of one of the active principles of curare, the d-tubocurarine.

In 1936 Dale, Feldberg and Vogt demonstrated the role of acetylcholine in neuro-muscular transmission; consequently curare could be classified among the cholinergic poisons.

In 1937-1938 studies concerning the constituents of calabash-curare were carried out by Wieland, Carneiro and further completed by Schmid and Karrer.

In 1942-1943 d-tubocurarine was introduced into surgical anaesthesia by Griffith and Cullen.

And in 1946 finally the first papers were published dealing with the positive possibility of synthesizing compounds which might have the characteristic properties of the active principles of curare.

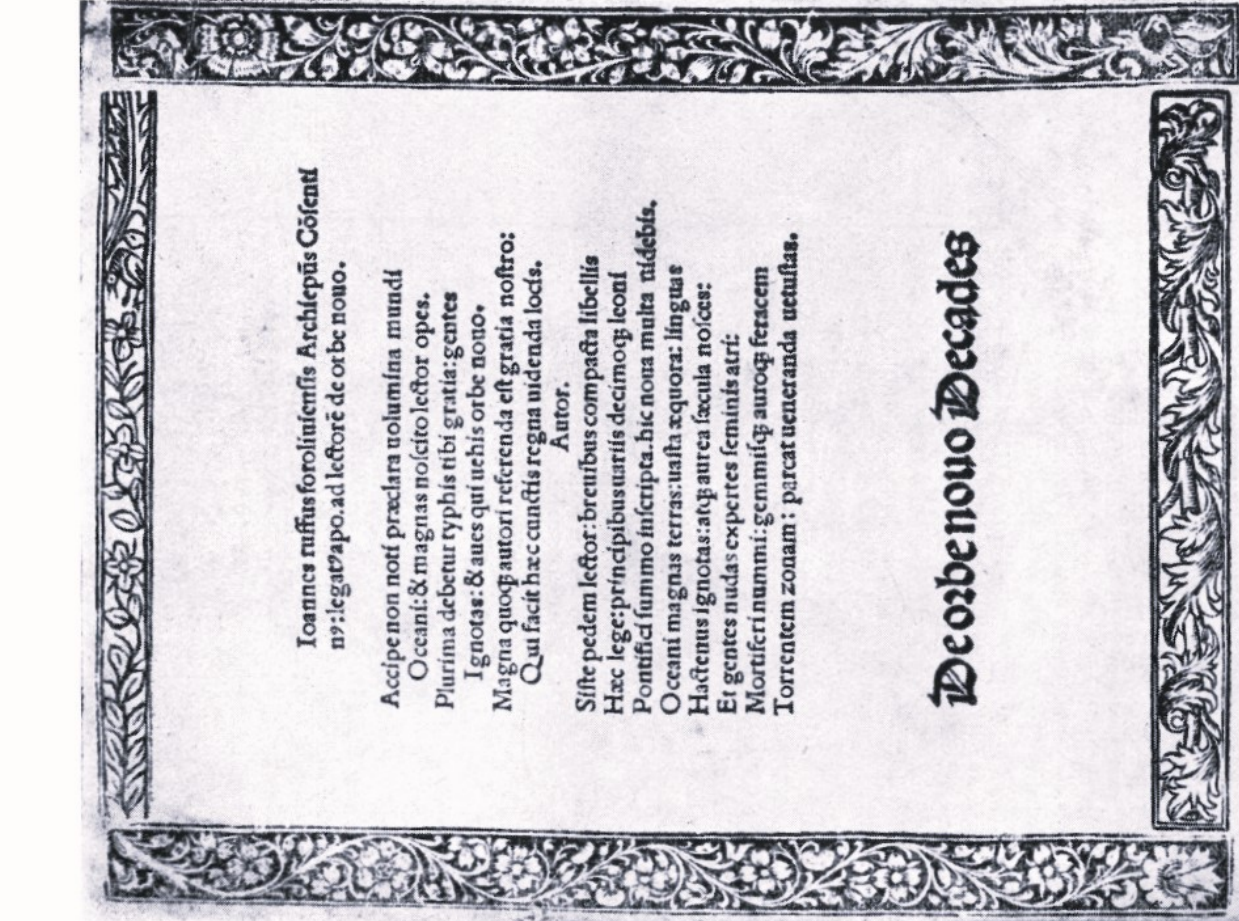
Starting from the complex structure of d-tubocurarine one succeeded now in synthesizing compounds which, despite their relatively simple chemical structure, provoke the typical curare-like actions.

It is interesting to notice that among the most promising curare-like compounds there are choline-derivatives (which might be of interest with regard to the fact that acetylcholine itself is a choline-derivative).

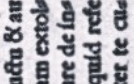
Zusammenfassung. — Fünf Entdeckungen haben in den letzten fünfzehn Jahren zu wesentlichen neuen Erkenntnissen auf dem Gebiete des Curare verholfen :

1935 gab King die Formel eines der wichtigsten aktiven Prinzipien des Curare, des d-Tubocurarins.

1936 zeigten Dale, Feldberg und Vogt die Funktion des Acetylcholins in der neuro-muskularen Uebertragung.



Dezbenno Decades



OLEBAT GRATA VETUSTAS PRO DIIS HABERE utros: quorū industria & animi magnitudine ignote maioribus eorum terræ panderentur. Nobis autem qui deum habemus unū sed triplici persona quem colamus: restat ut huiusmodi genus hominum si non coluerimus: admittamus tamen. Reges vero obsecruius quorum ductu & auspiciis datum est illis cogitata perficere: utroq; etiam exolumus & pro viribus illustremus iure merito. Quare de insulis maris occidentis nuper perceptis & rei autoribus quid restat habeto. Hoc si quidem tuis litteris uehementer te cūperer uideris: ab ipsius ergo insulae non sum causā insulius exordiri cū animus. Christophorus Colonius qui dān Lygur uir fernādo & Hedsabechæ Regibus catholicis proposuit & ausus fuit ab occidente nostro finitimas in dīe insulas inuēturum: si nauigis et rebus ad nauigationem attinentibus instruerent: a quibus augeri christiana religio: margaritarum aromatum atq; auri inopinata copia haberi facile posset. In instanti ex regio fulgebat nāta sunt tria nauigis: vnum operatum cūctum. alia duo mercatoris leui sine cūctis: quæ ab hispanis canariæ uocantur. Hæ habitis ab hispanis littorib; dicitur 7. septembris anni secūdi & nonagesimi supra quadringentesimum & millesimum a nostra salute iter institutum cum uiris hispanis dīcīret. cccc. colonus cepit. A gradibus in alto oceano fortunatæ vt multi putant: insulæ quæ ab hispanis canariæ nuncupantur sampridem repperit. distant millis passuum mille & ducenta secundum eorum rationem. Dicunt enim distare trecentum lequas: singulas autem lequas nauigationis periti quattuor millia passuum continere suis computationibus aiunt. Fortunatas insulas ob celi temperiem appellauit antiquitas. Neq; enim grauis urget in colas hyems: neq; atrox æstas. Sunt tamē quæcūq; eff: fortunatas: quas capitis uiridis insulas portugalenses appellant Canarias: ad hæc usq; tempora hominibus inuisas eo q̃ extra omne clima europæ ad metridiē: & sine ulla religione degentibus habitatas: colonus squandi & resuscitandarum nauium gradū priusq; se tam duro labori crederet: adiuit. Nō insuauē futurum arbitror quandoquidem in canariis incidimus: si ex ignotis quomodo notæ: si ex incultis quomodo cultæ sint & fecit: narrauerimus. Lōga namq; annorum curricula incognitas iam obliuioni tradiderant. Hæc insulæ septem canariæ dictæ: anno dīcīret Millesimo. cccc. v. a gallo nomine beatanchor ex concessione regnæ: cæteris z regis Ioannis filii sui dum insulas esset nutritæ: repperit forte fortuna fuerunt. Pedem ibi fixit per aliquot annos betanchor. Duasq; ex illis occupauit ac redegit in cultum lancolorum & fortem uenturā. eo mortuo heres eius hispanis uiris precio insulam utraq; præbuit. Fernandus de hinc petariis & uxor eius ferream & gomeram inuaserunt: nostra temporib; tres reliquas Canariarū magnam. 6. Petre de uera nobilis xerici clauis de moxica. Palma autem ac teneriff Alphon susi lugo sed impensia regia. Gomeris deinde ac: ferrea non cū magno labore subditæ sunt. Sed Alphon susi lugo durissimæ remi perfecti. gens enim illa nuda. siluestrib; faxis & iustibus bella gerens: semel eius exercitum ingruit: trucidauitq; circiter quādringentos: tantum eos deuicit. Itæ canariæ omnes ad castellanā additæ sunt potentiam. Ab his igitur insulis colonus occidentem solem semper secutus sicut in leuam paulisper tres & tringinta continous dies celo tantum & aqua contentus nauigauit. Hispani comites inuicem primum secreto ceperunt: aperti mox conuictis urgere. Desperimdo cogitare demum ut in mare proliciendo consuebatur. Se deceptos fuisse ab hoste lygure. In proceps terræ hi qua nūq; redire licebit. Post trigesimum iam diem furore perciti preclamabāt ut re-

Fig. 1 A e B. - Frontespizio del « De orbe novo Decades » di PIETRO MARTIRE D'ANGHERA (1516), primo testo in cui si trovi menzione del curaro.
(Biblioteca Nazionale, Parigi).

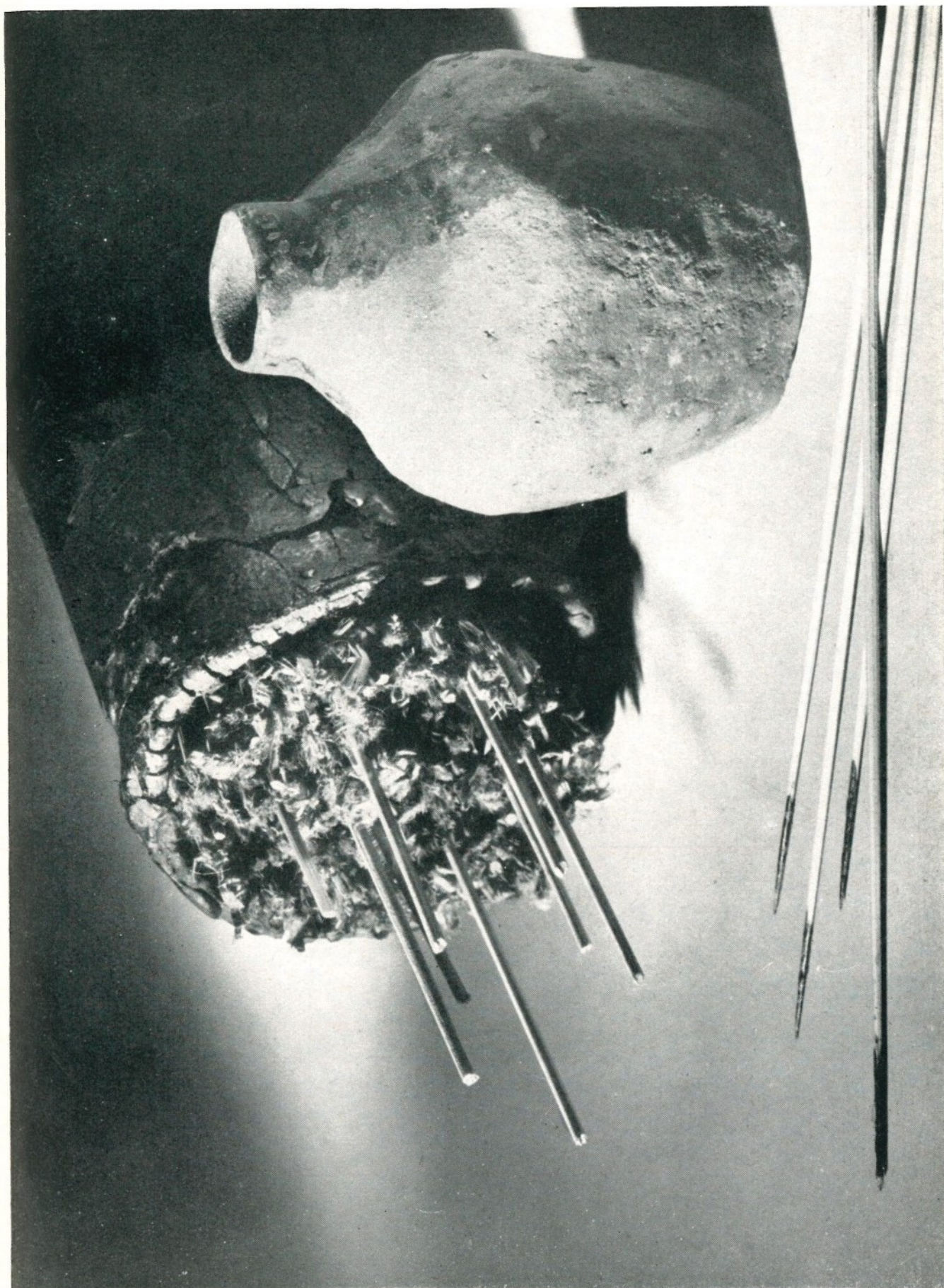


Fig. 2. - Giarra originale contenente il curaro e faretra con frecce. (Provenienza Alta Amazonia).

1937-1938 wurden von Wieland und Carneiro, später von Karrer und Schmid neue Beiträge zur Kenntnis der aktiven Prinzipien des Calabassen-Curare gegeben.

1942-1943. - Anwendung des d-Tubocurarin in der chirurgischen Anästhesie durch die Chirurgen Griffith und Cullen.

1946. - Erste Publikationen über synthetische Produkte mit Curare-Eigenschaften.

Ausgehend von der komplexen chemischen Formel des d-Tubocurarin gelangte man schrittweise zu synthetischen Produkten, welche, trotz der Einfachheit ihrer Struktur, typische Curare-Wirksamkeit aufweisen.

Es ist interessant, festzustellen, dass diejenigen künstlichen Curare, die bis heute die aktivsten sind, sich vom Cholin ableiten, welcher Umstand von einer ausserordentlichen Bedeutung ist, wenn man bedenkt, dass das Acetylcholin selbst auch ein Cholinabkömmling ist.

Dai primi ricordi, che rimontano a una data molto vicina a quella della scoperta dell'America, il curaro, veleno delle frecce degli indiani delle Amazzoni e dell'Orenoco, non ha mai finito di colpire l'immaginazione degli esploratori e degli scrittori e di interessare le ricerche degli studiosi.

Per più di tre secoli si ritrova il nome ⁽¹⁾ di curaro nei campi più vari dell'etnografia, della botanica, della chimica, della fisiologia, della farmacologia e della terapia, e a questi lavori noi troveremo uniti i nomi illustri di Von Humboldt e di Boussingault, di Claude Bernard e di Vulpian, di Wieland, di Lapicque e di Dale. E pure si dovrà constatare, non senza una certa sorpresa, che tutti gli studi dedicati a questo argomento ne hanno ogni volta fatto apparire dei nuovi aspetti piuttosto che risolto i problemi. E se da una parte gli esploratori contemporanei Freise, Vellard, Gill, hanno confermato nei punti essenziali, le antiche osservazioni sulla preparazione del veleno, al contrario, quando si voglia avere una veduta d'insieme sull'origine geografica, la forma e l'uso dei curari, si è ancora obbligati a riferirsi alla classificazione di Boehm.

Tuttavia, nei vari campi dell'azione fisiologica, della costituzione chimica, dell'origine botanica dei costituenti essenziali del curaro e della

(1) Il nome di curaro non è che la deformazione probabile della parola indiana « UIRA-RY » di cui si danno due etimologie probabilmente arbitrarie (UIRA=uccello, ROR=uccidere, o invece UR=arrivare, AR=cadere). L'ortografia, soprattutto nei testi antichi, è estremamente variabile: ururara, urali, urare, wourari, uvari, kurari, ecc. E' stato anche chiamato con dei nomi indicanti l'aspetto o l'origine: così F. Fontana ha sempre parlato di « veleno Ticunas ». Si trattava di un curaro proveniente dagli Indiani del Perù chiamato da essi TICU=liquido, UNA=nero.

possibilità della loro applicazione in medicina, sono stati realizzati dei progressi notevoli.

In questi ultimi quindici anni cinque scoperte sono state realizzate, che conferiscono a questo argomento una singolare attualità. Per maggior chiarezza le enumeriamo brevemente:

1) Nel 1935 King per la prima volta ha chiarito la formula di costituzione di un costituente attivo del curaro, la d-tubocurarina.

2) Nel 1936, Dale, Feldberg e Vogt riconoscendo la funzione propria dell'acetilcolina nella trasmissione neuromuscolare, hanno permesso di stabilire l'appartenenza del curaro al gruppo dei farmaci colinergici.

3) Nel 1938 Carneiro (1938-39) e Wieland (1937-1941) sono riusciti a isolare da diverse varietà di *Strychnos* delle piccole quantità di alcuni alcaloidi di cui ha potuto essere stabilita l'identità con i costituenti dei curari indiani.

In seguito alla scoperta di Wintersteiner (1943) che ha definitivamente stabilito l'origine botanica della d-tubocurarina isolata da King, è stato per la prima volta possibile di procurarsi una quantità relativamente importante di un costituente chimicamente puro, usando direttamente le scorze di una Menispermacea, il *Chondrodendron tomentosum*.

4) Nel 1942-1943 si ha con Griffith, Cullen e gli altri autori americani l'applicazione della d-tubocurarina in anestesia chirurgica il che, al di fuori dell'interesse proprio di questa scoperta, ha inoltre avuto il merito di stimolare le ricerche sul problema del curaro nei suoi differenti aspetti.

5) Nel 1946 i primi lavori mostrano la possibilità di realizzare per sintesi dei composti con tutte le proprietà caratteristiche dei costituenti del curaro.

Difficile è l'opera di volere esporre una questione complessa già per sé stessa, non ancora risolta e sulla quale si sono soffermati tanti spiriti illustri per più di tre secoli. Tutto quello che noi ci siamo proposti di fare, è di sfogliare il materiale immenso e pure pieno di lacune che era a nostra portata per esporre il più chiaramente possibile l'origine di questi studi, la loro complessità, i progressi compiuti e soprattutto la loro palpitante attualità.

Se Pietro Martire d'Anghera ed il gesuita Acuna, all'inizio del XVI secolo, hanno portato dal cuore delle giungle dell'America del Sud le prime frecce intrise del veleno misterioso, ecco che oggi per il lento e instancabile progredire dell'osservazione scientifica, il curaro che delle antiche preparazioni degli indiani non ha più che il nome, viene ora utilizzato nella più fine chirurgia. Pochi studi a nostro parere sono più

istruttivi di questo che prova come, nonostante la sua innegabile difficoltà, delle osservazioni scientifiche ben condotte possano riuscire ad avere risonanza nei campi più inattesi.

La catena ininterrotta che formano i lavori di tutti quelli che si sono interessati al problema del curaro, ch'essi siano esploratori o etnografi, chimici o botanici, fisiologi, farmacologi o medici, forse non è lontana a chiudersi; allora dall'incontro di queste esperienze innumerevoli e così diverse risulterà qualche semplice conclusione che ci illuminerà più profondamente sui fenomeni essenziali della vita ⁽²⁾.

Costituzione chimica.

«Gli indigeni avvelenano le loro frecce col succo di una pianta che porta la morte», scrive a Giovanni dei Medici l'esploratore italiano Pietro Martire d'Anghera, nella seconda decade della sua opera «De Orbe novo», comparsa nel 1516 ⁽³⁾.

Ed egli aggiunge nell'ottava decade: «Ho già detto che è proprio con un succo, distillato da certe piante, che essi intingono le loro frecce. Ma non è permesso a tutti di preparare queste misture; sono solo delle vecchie, esperte in quest'arte, che rimangono rinchiusse per un certo tempo avendo tutto il necessario; per due giorni queste donne sono attente a distillare il miscuglio».

E' quindi dai primissimi racconti degli esploratori che già si conosceva il modo di preparazione del curaro, che era unito nelle diverse tribù a pratiche di religione, riti e credenze strane. Riassumendo e facendo lo spoglio di queste differenti osservazioni si trova che si arriva sempre ad un modo di preparazione che, spogliato del lato pittoresco, consiste in questo: dopo aver frantumato i fusti di certe liane ed avere fatto cuocere il succo fino a ridurlo ad una concentrazione che si riconosceva dall'amarrezza della preparazione, l'indigeno versava nel liquido velenoso ben concentrato e bollente il succo vischioso di un altro vegetale, trasformandolo così in una resina o uno sciroppo denso.

(2) Parecchie monografie sono state pubblicate sul curaro, fra le quali citeremo quelle di: PERROT e VOGT, *Poisons de flèches et poisons d'épreuve*, Paris (1911); R. WEST, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 565 (1938); P. DE BERREDO CARNEIRO, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 21, 282 (1939); B. WITKOP, *Pharmaz. Industr.*, 11, 403 (1944); e soprattutto l'importante studio di MC INTYRE: «Curare, its natural history and clinical use», University Chicago Press, Chicago (1947). La questione del curaro è stata ugualmente trattata nel nostro studio: D. BOVET e F. BOVET-NITTI, *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*, Karger, Basilea (1948).

(3) PETER MARTYR D'ANGHERA, *De Orbe Novo Decades* (Petri Martyris Anglerii, edidit Antonius Nebissensis) 1516 in folio.

Gli studiosi subito si sono interessati del problema chimico posto dal curaro ed i primi lavori sull'identificazione e la purificazione dei principi tossici contenuti nel veleno delle frecce furono pubblicati prima ancora che si pensasse ad una qualsiasi applicazione clinica.

La chimica del curaro comincia realmente nel 1827 con i primi lavori di Boussingault e Roulin ⁽⁴⁾. Invitato da Bolivar, Boussingault verso il 1820 organizzò e cominciò a dirigere a Bogotá un istituto di ricerche. Vi studiò particolarmente il curaro e cercò di isolare quello che chiamò il « principio amaro » che comprese subito essere molto differente dalla stricnina — da poco isolata da Pelletier e Caventou — malgrado l'origine botanica fosse molto vicina.

Se Boussingault non riuscì a cristallizzare la parte attiva del veleno, Preyer ⁽⁵⁾ riuscì ad ottenere allo stato cristallino una curarina attiva. Notevoli progressi furono ottenuti in seguito da Boehm ⁽⁶⁾. Egli per primo ebbe l'idea di distinguere una differenza botanica, geografica e chimica nella varietà delle presentazioni dei curari degli indigeni. Studiando comparativamente i principi attivi del curaro contenuto in calebassi (varietà di zucca), di quello in vasi e di quello in tubi, Boehm constatò la presenza, in ognuna delle tre preparazioni del veleno, di una frazione attiva costituita da alcaloidi a funzione ammonica quaternaria, ed isolò inoltre dai curari in vasi e in tubi parecchi alcaloidi terziari che non avevano sulla preparazione neuro-muscolare che un'attività insignificante.

Egli dette agli alcaloidi quaternari il nome generico di « curarine » che è rimasto, chiamando « curarina » il principio attivo del curaro in calebasso e « tubocurarina » il principio del curaro in tubi. Le formule gregge che egli loro attribuì furono tuttavia riconosciute in seguito inesatte.

Quantunque inerte, la curarina di Boehm era molto tossica ed era dotata di un'azione fisiologica elettiva ed intensa. Fu valendosi di questa sostanza che Tillie ⁽⁷⁾ potette eseguire in modo completo le sue esperienze sugli animali.

Due alcaloidi terziari furono isolati dal curaro in vasi: la protocurina e la protocuridina; un miscuglio amorfo d'alcaloidi terziari fu ugualmente isolato sotto il nome di curina, dai curari in calebasso.

(4) ROULIN, BOUSSINGAULT e HUMBOLT, Ann. de Phys. et Chim. [2], 39, 24 (1829).

(5) W. PREYER, C. R. Acad. Sc., Paris, 60, 1346 (1865).

(6) R. BOEHM, Chemische Studien über Curare, Leipzig (1886); Beitr. z. Physiologie, C. Ludwig gewidmet, 173 (1887); Abh. Kgl. Sachs. Ges. Wiss., 22, 199 (1895), 24, 1 (1897); Arch. d. Pharmaz., 235, 660 (1897); in Heffter, Handb. exp. Pharmakol., 2, 179 Berlin, (1920).

(7) J. TILLIE, J. Anat. et Physiol. 24, 379, 509; 25, 41 (1891); 28, 96 (1894); Arch. exp. Path. 27, I, (1897).

TABELLA I.
CLASSIFICAZIONE DEI DIVERSI TIPI DI CURARO

	Origine botanica probabile	Tossicità e usi	Costituenti alcaloidici principali
<i>Curaro in tubi o in bambù</i> . . (Guiana Francese)	Menispermacee (Chondrodendron tomentosum)	Relativamente poco tossico. L'estratto totale uccide le rane alla dose di 50-100 mg/kg. Veleno di pesca e di caccia.	a) Base quaternaria attiva: d-tubocurarina (King) b) Base terziaria: curina (Boehm, King)
<i>Curaro in vasi</i> (Alto Orenoco)	Miscuglio di Menispermacee (Chondrodendron tomentosum) e di Loganiacee (Strychnos toxifera, Strychnos Gubleri)	Relativamente poco tossico. Caccia agli uccelli; utilizzato sulle frecce di cerbottane	a) Base quaternaria: il principio attivo non è stato isolato allo stato cristallino. b) Basi terziarie (Alcaloidi delle Menispermacee): protocurina protocuridina neoprotocuridina (Boehm, King)
<i>Curaro in calebasso</i> Guiana Inglese Alta Amazonia	Loganiacee (Strychnos toxifera, Strychnos letalis, ecc.) (Strychnos Castelnoei)	Molto tossico. L'estratto totale uccide la rana alla dose di 0,5 a 1 mg/kg. Veleni di guerra e di caccia grossa; utilizzato sulle frecce	a) Basi quaternarie attive: C-curarina C-tossiferina II C-diidrotossiferina I, ecc. (Wieland, Karrer e Schmid)

Alcaloidi delle Menispermacee. — Più di 30 anni dovevano passare prima che si riprendesse lo studio dell'isolamento dei costituenti attivi e che ci si accorgesse che una delle vie più fruttifere era quella impiegata da Boehm per l'isolamento delle curine.

Nel 1928 Späth ⁽⁸⁾, esaminando un campione del prodotto cristallizzato isolato da Boehm, dimostrò che questo era un isomero levogiro della d-bebeerina di Scholtz ⁽⁹⁾, alcaloide appartenente ad una droga americana «radix pareirae bravae» proveniente da diverse radici di *Chondrodendron*.

Basandosi sui lavori di Späth e sullo studio di Faltis ⁽¹⁰⁾ di un secondo componente della stessa droga, l'isocondrodendrina, King nel 1933 ⁽¹¹⁾ propose una formula ciclica della curina che ne faceva un'alcaloide di tipo di-benzilisochinolinico suggerendo una formula greggia ($C_{36}H_{38}O_6N_2$) che risultava duplice della formula precedentemente ammessa.

In seguito, King ⁽¹²⁾ potette isolare dal curaro in tubi un campione cristallizzato di una base quaternaria fisiologicamente attiva — la d-tubocurarina — alla quale assegnò la formula $C_{28}H_{44}N_2Cl \cdot 5H_2O$.

Nello studio della composizione di questa sostanza, King si avvalse dell'esame della d-bebeerina più facilmente accessibile. Con i metodi di condensazione e per sintesi parziale, fu potuta stabilire la posizione dei gruppi fenolici. Una formula proposta da King fu confermata da Wintersteiner e Dutcher ⁽¹³⁾.

King stesso suggerì, per l'analogia di struttura presentata dai differenti componenti, che la d-tubocurarina dovesse verosimilmente provenire da una Menispermacea del genere *Chondrodendron*. In seguito i lavori di Krukoff e Moldenke ⁽¹⁴⁾, di Folkers e Unna ⁽¹⁵⁾ portarono nuove conoscenze. Ma primi furono Wintersteiner e Dutcher a isolare la d-tubocurarina dalle scorze di *Chondrodendron tomentosum*, nelle quali riuscirono inoltre a identificare anche molte basi terziarie, la d-isocondroden-

⁽⁸⁾ E. SPAETH, Chem. Z., 52, 976 (1928); Pharm. Monatschrift, 10, 1, (1929); E. SPAETH, W. LEITHE e F. LADECK, Ber. deutsch. Chem. Ges. 61, 1698 (1928); E. SPAETH e F. KUFFNER, Ber. deutsch. Chem. Ges. 67, 55 (1934).

⁽⁹⁾ M. SCHOLTZ, Arch. d. Pharmaz. 251, 136 (1913); 252, 513 (1914).

⁽¹⁰⁾ F. FALTIS, S. WRANN e F. KÜHAS, Ann. d. Chem. 497, 69 (1932).

⁽¹¹⁾ H. KING, Ann. Rep. 30, 249 (1933).

⁽¹²⁾ H. KING, J. Chem. Soc. 1935, 1381; 1936, 1276; 1939, 1157; 1937, 1472; 1948, 265.

⁽¹³⁾ O. WINTERSTEINER e J. D. DUTCHER, Science 97, 467 (1943); J. D. DUTCHER, J. Am. Chem. Soc. 68, 419 (1946).

⁽¹⁴⁾ B. A. KRUKOFF e H. N. MOLDENKE, Brittonia 3, I, (1938).

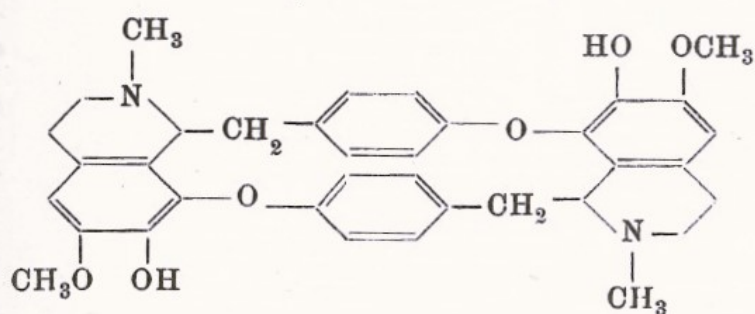
⁽¹⁵⁾ K. FOLKERS, J. Am. Pharm. Assoc. 27, 689 (1938); K. FOLKERS e K. UNNA, Arch. Intern. Pharmacod. 61, 370 (1939).

TABELLA II.

ALCALOIDI DELLE MENISPERMACEE

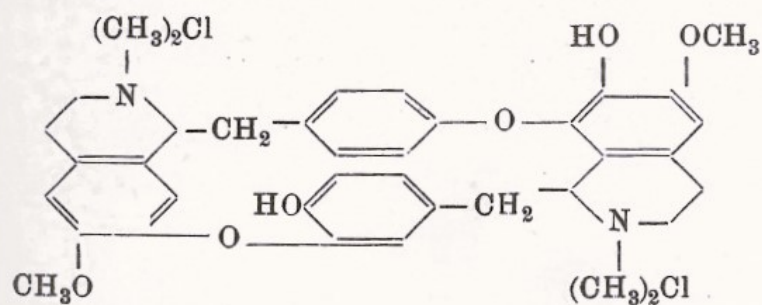
A) Tipo isocondrodendrina

d-Protocuridina	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da Boehm (1897) e da King (1937) dal curaro in vasi.
i-Neo-protocuridina	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da King (1937) dal curaro in vasi.
d-Isocondrodendrina	$C_{38}H_{42}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da King (1940) dal Chondrodendron platyphyllum, dal Ch. microphyllum e dal Ch. candicans, e da Wintersteiner e Dutcher (1943) dal Ch. tomentosum.



B) Tipo bebeerina

d-Bebeerina . .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da Scholtz (1898) da Radix pareirae bravae e da King (1940) da Ch. microphyllum.
l-Curina (l-bebeerina)	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da Boehm dal curaro in tubi, da King (1940) dal Ch. platyphyllum e da Späth (1928)
l-Condrolina	$C_{32}H_{36}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da King (1940) dal Ch. platyphyllum.
d-Condrocurina .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base terziaria	Isolata da Wintersteiner e Dutcher nel Ch. tomentosum.
d-Tubocurarina .	$C_{38}H_{44}O_6N_2$	Base quaternaria	Principio attivo isolato allo stato amorfo da Boehm (1897) e allo stato cristallino da King (1935) dal curaro in tubi del quale rappresenta il principio attivo; ritrovato nel Ch. tomentosum da Wintersteiner e Dutcher.



drina, l'etere dimetilico della d-isocondrodendrina, la d-condrocurina e un alcaloide di struttura indeterminata che essi chiamarono alcaloide 4.

Dal punto di vista chimico gli alcaloidi di-benzilisoquinolinici isolati dal curaro in tubi e dai *Chondrodendron* appartengono a due tipi differenti:

a) il tipo della protocuridina che riunisce la protocuridina, la d-isocondrodendrina e la neo-protocuridina, con una formula simmetrica;

b) il gruppo della bebeerina che comprende la d-bebeerina, la l-bebeerina, la d-condrocurina, oltre alla d-tubocurarina, con una formula asimmetrica.

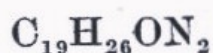
L'attività farmacodinamica delle basi terziarie è molto poco intensa. Per quanto riguarda la d-bebeerina e la curina, gli antichi lavori sono stati ripresi e confermati da Hauschild ⁽¹⁶⁾ e West ⁽¹⁷⁾.

La d-tubocurarina è il solo alcaloide quaternario del gruppo e quindi il solo a manifestare delle proprietà curariche evidenti.

Per sintesi parziali sono stati preparati molti derivati curarizzanti. Brown ⁽¹⁷⁾ ha studiato il clorometilato di d-bebeerina e West il clorometilato di curina. Wintersteiner e Dutcher sono riusciti ad aumentare l'attività delle basi terziarie isolate dai *Chondrodendron* per iodometilazione delle basi terziarie e metilazione delle funzioni fenoliche. Questi autori hanno segnalato l'attività intensa degli iodometilati di condrocurina e dell'etere dimetilico dello ioduro di d-tubocurarina.

Alcaloidi delle Loganiacee. — Seguendo la classificazione primitiva e pittoresca che distingue i curari secondo la forma del recipiente nel quale erano conservati dagli Indiani, dobbiamo ora parlare delle esperienze di purificazione tentate sui curari in calebassi, curari impiegati in guerra e nella caccia grossa e altamente tossici. Alla luce delle nostre attuali conoscenze, possiamo affermare che questi curari sono essenzialmente estratti da liane del gruppo delle Stricnee appartenenti alla famiglia delle Loganiacee. La loro struttura chimica è ancora mal stabilita ma sembra essere molto differente da quella degli alcaloidi estratti dai curari in tubi.

Boehm per il primo ha isolato da un curaro in calebasso un alcaloide amorfo, la curarina, al quale ha dato la formula greggia



Tutto porta a credere che l'alcaloide di Boehm è identico alla base terziaria isolata da King ⁽¹⁸⁾ nella *Strychnos toxifera*.

⁽¹⁶⁾ F. HAUSCHILD, Arch. exp. Path. 174, 742 (1934).

⁽¹⁷⁾ R. WEST, Arch. Int. Pharmacod. 56, 81 (1937).

⁽¹⁸⁾ H. KING, Nature 135, 469 (1935).



*Fig. 3. - Maniera in cui gli indigeni impregnano le frecce di curaro.
(Frecce e recipiente provenienti dall'Alta Amazonia).*



Fig. 4. - In questa figura sono raggruppati alcuni rami del *Chondrodendron* usato per la confezione del curaro, una faretra con frecce da piccola caccia e gli amuleti caratteristici portati dagli indigeni. (Provenienza Alta Amazonia).



Fig. 5. - Dettaglio della figura 4. Si può osservare qui meglio il dettaglio dei rami di Chondrodendron e le fibre usate per proteggere nella faretra le frecce. (Provenienza Alta Amazonia).

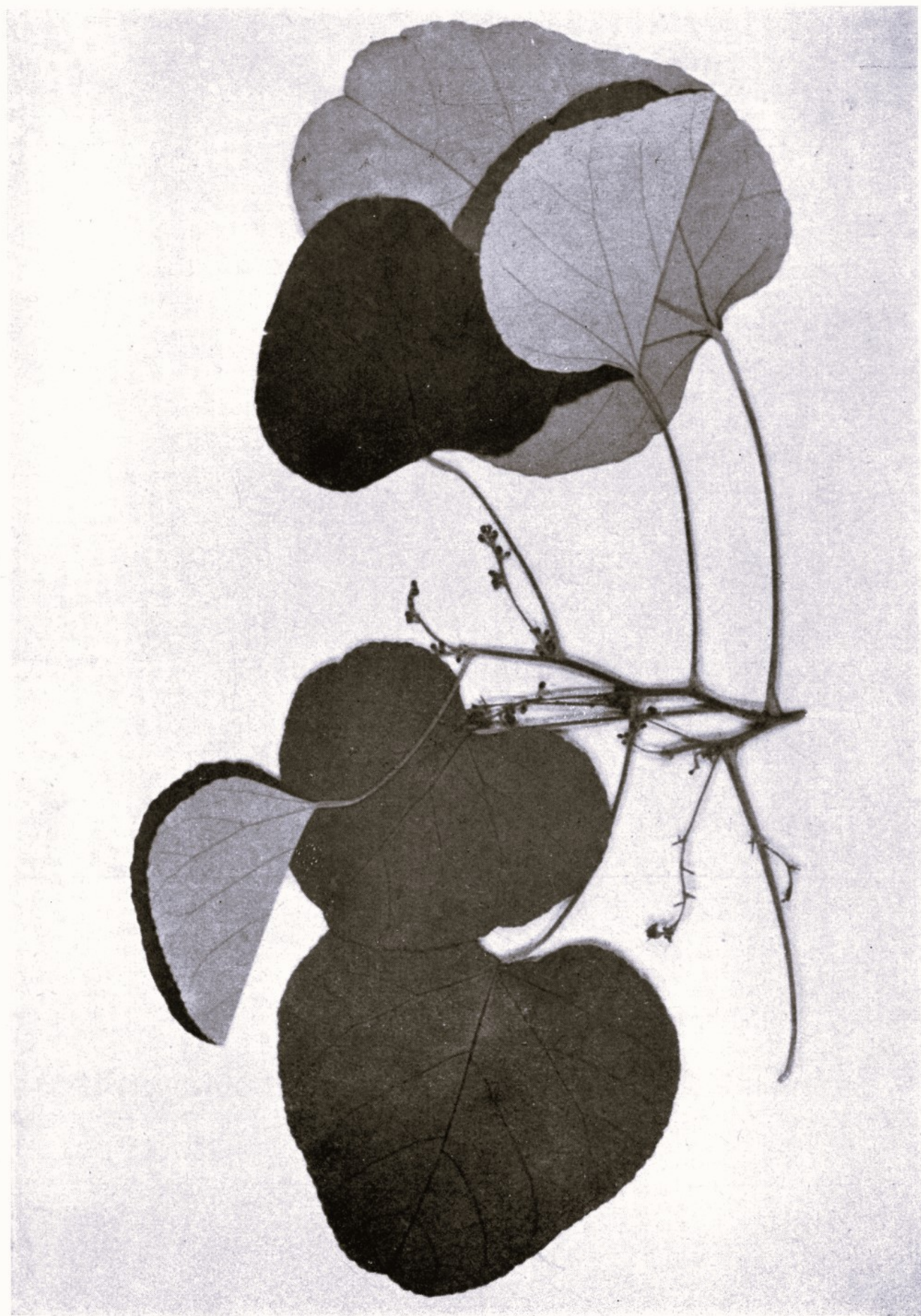


Fig. 6. - *Chondrodendron tomentosum*, RUIZ e PAVON (Fotografia gentilmente inviata dal Prof. C. Baehni, Conservatorio Botanico di Ginevra).

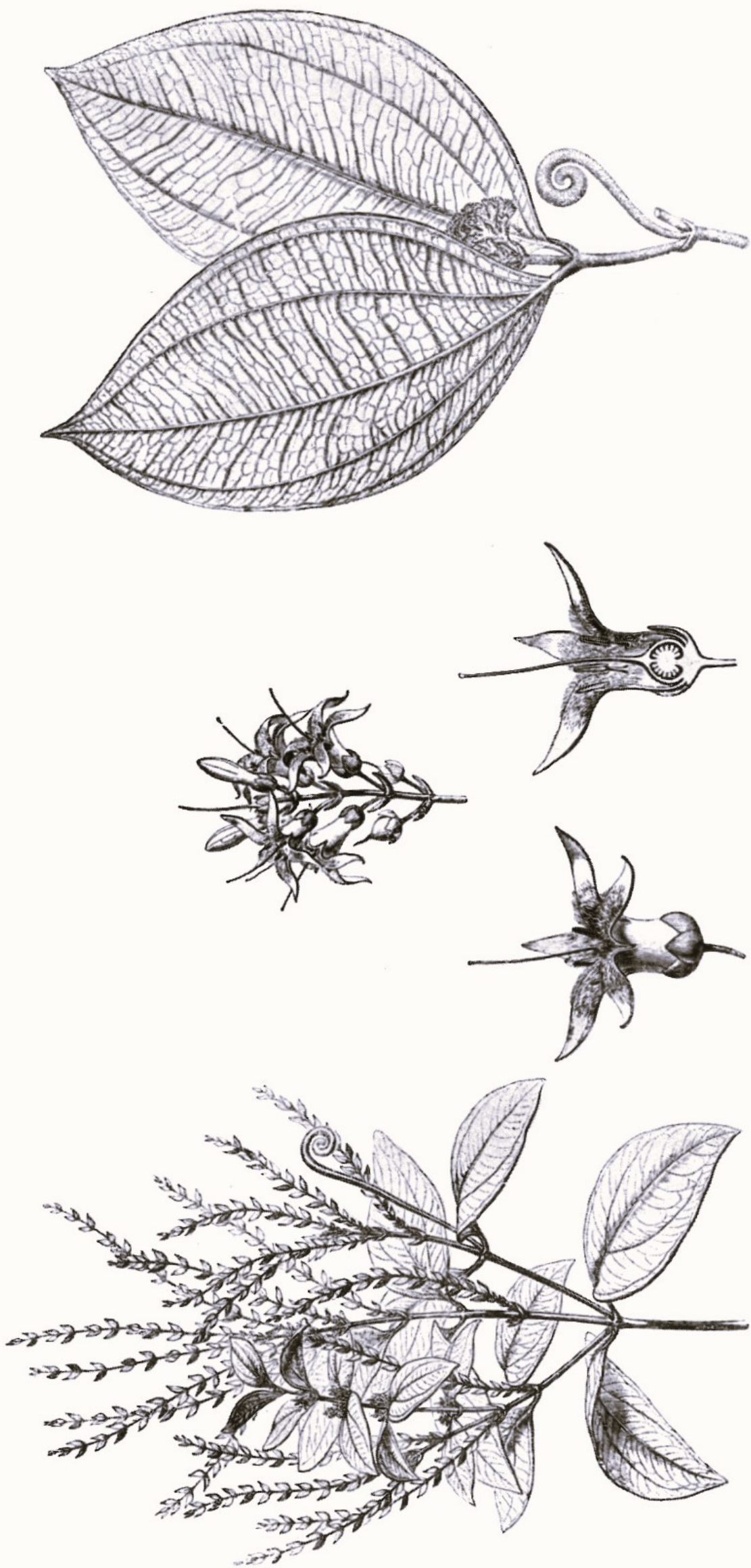


Fig. 7. - *Strychnos Castelnoei*. (BAILLON, « *Traité de Botanique Médicale* », Paris 1884, p. 1218).

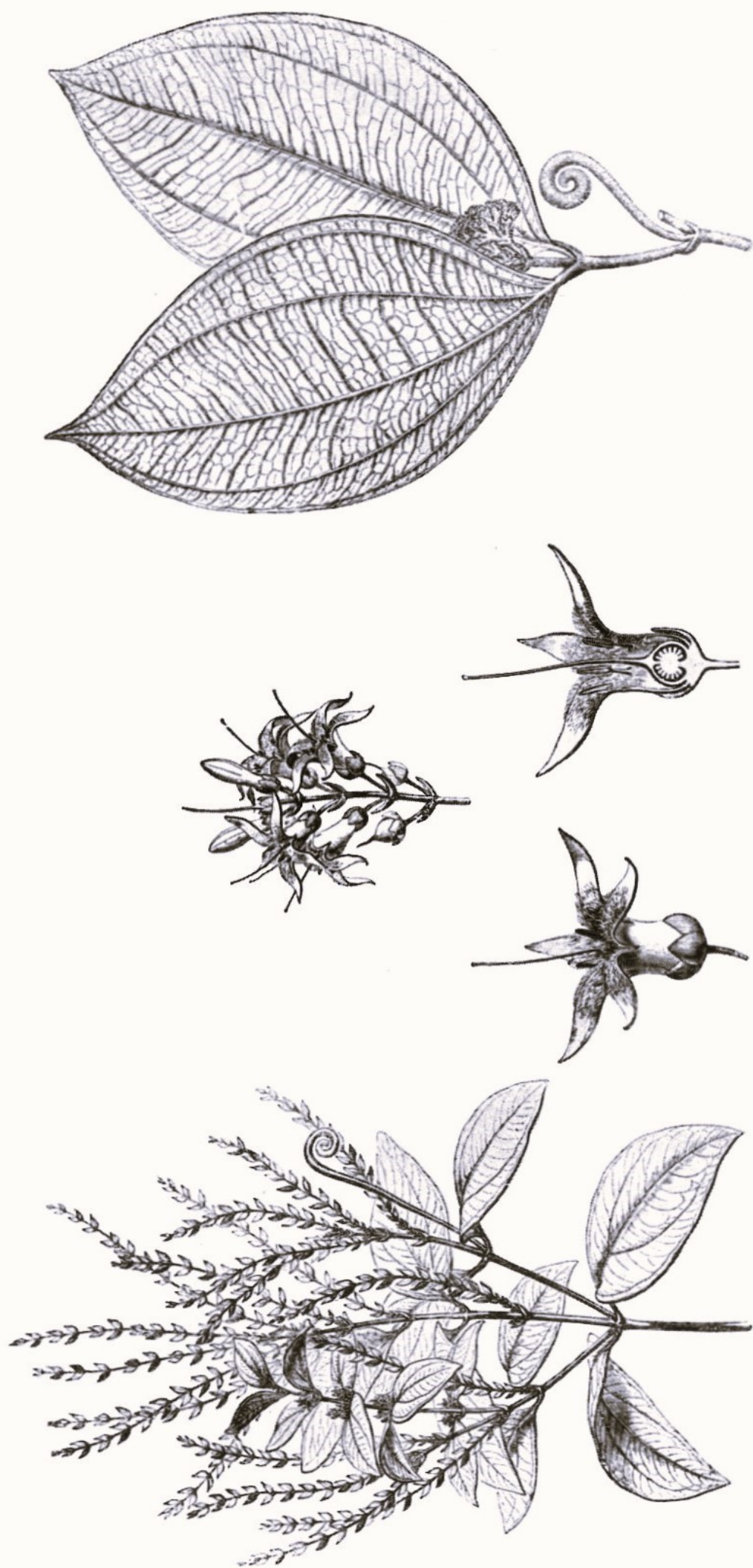


Fig. 7. - *Strychnos Castelnoei*. (BAILLON, « *Traité de Botanique Médicale* », Paris 1884, p. 1218).

T R A I T É
SUR LE VÉNIN DE LA VIPÈRE
SUR LES POISONS AMÉRICAINS
SUR LE LAURIER-CERISE
E. T.
SUR QUELQUES AUTRES POISONS VÉGÉTAUX.

O N Y A J O I N T
D E S O B S E R V A T I O N S
SUR LA STRUCTURE PRIMITIVE DU CORPS ANIMAL.
D I F F É R E N T E S E X P É R I E N C E S
SUR LA REPRODUCTION DES NERFS
ET LA DESCRIPTION D'UN NOUVEAU CANAL
D E L'ŒIL.

P A R
M. FELIX FONTANA
PHYSICIEN DE S. A. R. L'ARCHIDUC GRAND-DUC DE TOSCANE
ET DIRECTEUR DE SON CABINET D'HISTOIRE NATURELLE.
AVEC PLUSIEURS PLANCHES.

T O M E S E C O N D.



FLORENCE M. DCC. LXXXI
AVEC APPROBATION.

Et se trouve à Paris chez Nyon l'Aîné = A Londres chez Emsley.

battemens accourus, et la mort ne s'ensuit pas si tôt. Il est vrai que le sang n'est ni coagulé, ni aussi altéré dans sa couleur, que quand on a introduit le vénéin de la Vipère dans les jugulaires. Mais la mort n'est pas plus tardive pour cela, et il n'est pas moins certain que le poison Américain introduit immédiatement dans le sang, tue les animaux, ainsi que le vénéin de la Vipère. C'est là une vérité d'expérience, à la quelle il n'y a rien à opposer, quelque obscure qu'elle puisse être, ou quelque difficile que soit à concevoir la cause de la mort dans les cas que je viens de rapporter.

Le poison Américain introduit dans le sang tue dans l'instant. D'où il paroît encore hors de doute, que quand il est appliqué extérieurement à une partie blessée dans l'animal vivant, il peut et doit causer de grands désordres dans l'économie animale, ou donner même la mort.

Effets du Ticurinas sur les nerfs.

La mort qui arrive à l'instant, où l'on introduit ce poison par la jugulaire dans le sang d'un animal, paroît une démonstration sans réplique, que dans ces cas toute l'action du poison s'exerce contre le sang même, et que le système nerveux n'est point affecté, ou altéré. Mais tout cela n'est pas encore une preuve que les nerfs ne puissent être plus ou moins affectés par ce poison, lorsque la mort arrive beaucoup plus tard, et lorsqu'on applique à l'extérieur ce poison sur les parties blessées. Dans ces cas principalement on observe les convulsions, et tous les signes d'une maladie nerveuse. Le nerf peut donc très-bien être affecté par le poison, et être la principale cause de la mort de l'animal.

Il falloit donc ici recourir encore à l'expérience directe, com-

Fig. 8 A e B. - Frontespizio e pagina 112 dell'opera di FELICE FONTANA, Firenze 1781. (Biblioteca Apostolica Vaticana, Roma).

« Il faut s'en tenir aux faits certains, quelle que soit la manière de les expliquer. Ces faits sont que le poison américain n'agit point contre les nerfs, et qu'il agit entièrement contre le sang (p. 118). L'on ne saurait douter non plus que le poison des Ticunas n'attaque le principe de l'irritabilité des muscles, quoique il ne touche pas à l'irritabilité du cœur » (p. 124).

D'altra parte bisogna ricordare i lavori di Wieland a Monaco ^(19.22) che, separando cromatograficamente i vari costituenti, ha ottenuto il primo alcaloide cristallizzato di questo gruppo.

Da un curaro in calebasso proveniente dal Venezuela, Wieland ha potuto successivamente isolare la C-curarina I ⁽¹⁹⁾ e parecchi isomeri ⁽²⁰⁾, una C-tossiferina II e le C-diidrotossiferine I ⁽²²⁾.

TABELLA III.

ALCALOIDI DEL CURARO IN CALEBASSI E DI STRYCHNOS TOXIFERA
(secondo Wieland e coll.)

Alcaloidi del curaro in calebassi ⁽²³⁾		Tossicità per la rana s. l., mg/kg
C-Curarina I ⁽²¹⁾	$C_{20}H_{21}N_2+$	0,075-0,1
C-Curarina III ⁽²¹⁾	$C_{20}H_{21}N_2+$	12,5 senza azione
C-Curarina II ⁽²¹⁾	$C_{20}H_{23}N_2+(H_2O)$	1,25-2,5
C-Tossiferina II ⁽²²⁾	$C_{20}H_{23}N_2+(H_2O)$	0,25
C-Diidrotossiferina ⁽²²⁾	$C_{20}H_{23}N_2+$	0,037
C-Isodiidrotossiferina ⁽²²⁾	$C_{20}H_{23}N_2+$	0,075-0,1
Alcaloidi di strychnos toxifera		
Tossiferina I ⁽²²⁾	$C_{20}H_{21}N_2+(H_2O)$	0,0075
Tossiferina II ⁽²²⁾	$C_{21}H_{23}N_2+$	0,125
Tossiferina II/a ⁽²²⁾	$C_{20}H_{23}N_2+(H_2O)$	0,5-0,75
Tossiferina II/b ⁽²²⁾	$C_{20}H_{23}N_2+(H_2O)$	2,5-3,75

Con una serie di ricerche effettuate parallelamente sui costituenti alcaloidici della scorza di *Strychnos toxifera*, sono stati isolati molti alcaloidi isomeri del gruppo della tossiferina quantunque non si sia riusciti a stabilire l'origine botanica della C-curarina. E' stata inoltre fissata l'identità della tossiferina II proveniente dalla scorza di *Strychnos toxifera* con la C-tossiferina II del curaro in calebasso. Tutti i costituenti isolati da Wieland contengono nelle loro molecole il gruppo $C_{20}H_{25}N_2$ più o meno idrogenato. Si è portati ad attribuire loro una struttura chinolinica, isochinolinica o più probabilmente indolica.

⁽¹⁹⁾ H. WIELAND, W. KONZ e R. SONDERHOFF, Ann. d. Chem. 527, 160 (1937).

⁽²⁰⁾ H. WIELAND, H. J. PISTOR, Ann. d. Chem. 536, 68 (1938).

⁽²¹⁾ H. WIELAND, H. J. PISTOR e K. BAEHR, Ann. d. Chem. 547, 140 (1941).

⁽²²⁾ H. WIELAND, K. BAEHR e B. WITKOP, Ann. d. Chem. 547, 156 (1941).

⁽²³⁾ Per facilitare la nomenclatura, Wieland ha fatto precedere dalla lettera C (abbreviazione di calebasso) tutti i prodotti isolati dal curaro di calebasso.

Wieland stesso credeva che i sei alcaloidi che riuscì a caratterizzare non rappresentano che una frazione dei costituenti attivi del curaro in calebasso preparato da parecchie specie vegetali.

Infatti, Karrer e Schmid ⁽²⁴⁻²⁵⁾ continuando a studiare il curaro in calebasso, sono riusciti a isolare, oltre ai due alcaloidi che hanno potuto identificare nella C-curarina I e nella C-tossiferina I di Wieland, sette nuovi altri alcaloidi.

L'isolamento della tossiferina I e della C-tossiferina I è particolarmente interessante per la straordinaria tossicità di questi composti; si tratta certamente degli alcaloidi più tossici attualmente conosciuti, essendo sufficiente 1/100 di mg/kg. per provocare per via sottocutanea, la morte di un coniglio.

TABELLA IV.

ALCALOIDI DEI CURARI IN CALEBASSI
(secondo Schmid e Karrer)

	Tossicità	
	Rana S. l., mg/kg	Coniglio S. c., mg/kg
C-curarina I ⁽²⁴⁾ $C_{20}H_{21}N_2^+$	0,1	0,03
C-calebassina ⁽²⁴⁾ $C_{20}H_{23}O_2N_2^+$	0,2-0,5	—
C-tossiferina I ^(25-a) $C_{20}H_{23}ON_2^+$	0,005-0,009	0,008-0,012
C-calebassina ^(25-b) $C_{19}H_{23}O_2N_2^+$	—	—
C-fluorocurina ^(25-b) $C_{20}H_{23}O_2N_2^+$	—	—
C-alcaloide A ⁽²⁴⁾ $C_{20}H_{23}ON_2^+$	0,05-0,07	—
C-alcaloide B ^(25-a) $C_{20}H_{25}ON_2^+$	0,03-0,05	0,005-0,01
C-alcaloide UB ^(25-b) $C_{19}H_{23}O_3N_2^+$	—	—
C-alcaloide X ^(25-b)	—	—

Indipendentemente, De Berredo Carneiro ⁽²⁶⁾ partendo da due campioni di curaro delle Amazzoni e poi trattando le scorze di *Strychnos le- talis*, isolava diversi costituenti alcaloidici: la stricnoletalina ($C_{22}H_{27}O_4N$)

⁽²⁴⁾ P. KARRER e H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 29, 1853 (1946).

⁽²⁵⁾ H. SCHMID e P. KARRER, *Helv. Chim. Acta* 30, 1162 e 2081 (1947).

⁽²⁶⁾ P. DE BERREDO CARNEIRO, *C. R. Ac. Sc. Paris* 206, 1202 (1938); 208, 382 e 1429 (1939); *Bull. Soc. Chim. Biol.* 21, 282 e 1389 (1939).

e la curaletalina ($C_{25}H_{39}O_7N$) che hanno una tossicità inferiore solo di poco a quella della d-tubocurarina.

Farmacologia del curaro.

AZIONE SULLA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE

Ben prima che fossero stati isolati i principii attivi del curaro, le proprietà farmacologiche della droga fermarono l'attenzione dei fisiologi in ragione della sua grande tossicità.

Le prime esperienze realizzate sull'animale furono quelle di La Condamine ⁽²⁷⁾.

Nel 1781, Fontana, avendo riconosciuto l'azione muscolare del curaro, disse che il veleno «attacca il principio dell'irritabilità del muscolo» ⁽²⁸⁾.

Trent'anni più tardi, Brodie ⁽²⁹⁾ dimostrò la possibilità di realizzare con la respirazione artificiale una protezione efficace degli animali intossicati dal curaro.

Questi differenti studi aprirono la via alle ricerche di Claude Bernard, e le sue esperienze che furono pubblicate prima in collaborazione con Pelouze nel 1850 ⁽³⁰⁾, poi nel 1857 riunite nelle «Leçon sur les effets des substances toxiques» ⁽³¹⁾, costituiscono un esempio classico di analisi farmacologica.

Le ricerche di Claude Bernard stabiliscono il punto di attacco periferico dell'azione del veleno e mettono in evidenza la sua azione elettiva sulla trasmissione neuro-muscolare dell'influsso nervoso.

Quando si inietta il curaro alla rana, l'animale si accascia, i movimenti spontanei si arrestano e poi manca la risposta alle eccitazioni riflesse; si fermano i movimenti respiratori, la rana sembra morta: ma essa non è che paralizzata. Poichè il cuore continua a battere, la respirazione cutanea è sufficiente a mantenere in vita l'animale. Il veleno è allora progressivamente eliminato per le urine, i movimenti respiratori volontari riprendono e la rana ritrova finalmente la sua motilità normale.

L'azione del curaro è periferica e viene esercitata al livello del muscolo. Se si scopre in una rana il nervo sciatico e si lega in massa l'arto

⁽²⁷⁾ DE LA CONDAMINE, in Pinkerton Voyagers and travels London (1813), citato in Mc Intyre.

⁽²⁸⁾ F. FONTANA, *Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier-cerise et quelques autres poisons végétaux*, Florence (1781).

⁽²⁹⁾ B. C. BRODIE, *Philos. Trans. Roy. Soc. London*, 101, 78 (1811).

⁽³⁰⁾ C. BERNARD e PELOUZE, *C. R. Ac. Sc. Paris*, 31, 533 (1850).

⁽³¹⁾ C. BERNARD, *Leçons sur les effets des substances toxiques*, Paris (1857).

al disotto del nervo, in modo che la circolazione sia interrotta, si osserva che l'iniezione di curaro nel sacco linfatico cervicale è rapidamente seguita da una paralisi nei territori che rimangono irrorati mentre, dal lato operato, l'eccitazione del nervo sciatico continua a provocare la contrazione del muscolo gastrocnemio. Un eccitamento cutaneo nella parte intossicata provoca per un certo tempo una reazione riflessa limitata al lato operato.

Boehm ha aggiunto alle concezioni teoriche di Claude Bernard, di Kölliker ⁽³²⁾ e di Vulpian ⁽³³⁾ sul modo di azione del curaro una chiara conferma dimostrando che l'eccitabilità diretta del muscolo persisteva ancora sulla rana trattata con una dose di curaro 20.000 volte superiore alla dose paralizzante.

Un largo margine esiste tra la dose paralizzante e quella che provoca la morte per collasso cardio-vascolare, il che dimostra l'elettività dell'intossicazione curarica.

I valori riferiti da Tillie ⁽³⁴⁾, ottenuti da lui con la curarina di Boehm, mostrano che sulla rana la dose tossica è 32 volte superiore alla dose curarizzante.

Dello stesso A. sono i primi dati riferentisi ai rapporti tra la durata dell'attività e la dose, sul coniglio messo a respirazione artificiale.

Già Claude Bernard aveva segnalato il fatto più tardi confermato da Tillie ⁽³⁴⁾ e da Rothberger ⁽³⁵⁾, che gli ultimi ad essere paralizzati sono i muscoli diaframmatici, in modo che con dosi progressivamente crescenti di curaro si arriva a realizzare una paralisi completa dei muscoli brevi — orecchio, nuca, falangi — e poi delle estremità senza che sia necessario ricorrere alla respirazione artificiale.

L'effetto del curaro sull'attività elettrica del nervo ha subito attirato l'attenzione dei ricercatori: fu già l'oggetto delle ricerche di Funke nel 1859 ⁽³⁶⁾. Si riconobbe che il curaro non altera la conduzione nervosa.

Invece, il muscolo curarizzato risponde all'influsso nervoso con un'onda elettrica di lunga durata, che resta localizzata al luogo dove ha preso origine e che differisce completamente dai potenziali brevi che si propagano lungo le fibre muscolari nel corso di una contrazione normale.

⁽³²⁾ H. v. KÖLLIKER, C. R. Ac. Paris, 43, 791 (1856); 44, 507 (1857); Virchows Arch. f. Path. Anat. 10, 3 (1856); 11, 401 (1856).

⁽³³⁾ A. VULPIAN, C. R. et Mém. Soc. Biol. [2] 1, 73 (1854); 3, 81 (1856); Notice sur les travaux scientifiques de M. A. Vulpian, Paris (1866); Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses Paris (1881).

⁽³⁴⁾ J. TILLIE, Loc. cit.

⁽³⁵⁾ J. C. ROTHBERGER, Arch. Ges. Physiol. 87, 117 (1901).

⁽³⁶⁾ O. FUNKE, Ber. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math. Physiol. 1, (1859).

Secondo Coppée (37) si può ammettere che l'alterazione che condiziona il blocco della trasmissione neuro-muscolare e che si traduce in una depressione della risposta elettrica all'eccitamento nervoso, è localizzata alla placca motrice.

Da Claude Bernard in poi, il problema dell'azione fisiologica del curaro per lunghi anni si è trovato legato alla questione del meccanismo della trasmissione neuro-muscolare dell'influsso nervoso.

Le sue esperienze che mostrano come il curaro abolisce l'eccitabilità dei muscoli scheletrici da parte del nervo, pur essendo rispettate apparentemente l'eccitabilità e la contrattilità proprie dell'uno e degli altri, furono generalmente allora interpretate come una prova che il curaro agisce alla giunzione del nervo e del muscolo, alterandosi una speciale materia organizzata stabilente la comunicazione tra questi due diversi elementi anatomici (38). Le estremità nervose intramuscolari e poi, quando si conobbe la struttura della placca motrice, le terminazioni nervose ipolemmali furono considerate come il luogo d'azione del veleno.

Kühne (39), allievo di Claude Bernard, pensò trovare una dimostrazione dell'azione curarica nell'alterazione delle «placche terminali» dei muscoli di lucertola provocata dal curaro; ma altri che si misero in condizioni di sperimentazione più fisiologiche non poterono confermare le sue osservazioni.

A Langley (40) si deve la prima formale dimostrazione dell'azione essenzialmente muscolare del curaro, anche se localizzata alla zona della giunzione mio-neurale. Le sue osservazioni sui muscoli normali e enervati di anfibio e di uccelli, dimostrando la sensibilità particolare di questa regione mio-neurale agli alcaloidi contratturanti (nicotina, eserina) ed al curaro, loro antagonista, lo spinsero a supporre l'esistenza nella fibra scheletrica dei vertebrati di una sostanza recettiva dipendente troficamente dal muscolo. Fu generalmente ammessa l'uguaglianza tra la sostanza recettiva di Langley e la sostanza alterata elettivamente dal curaro, di cui Keith Lucas (41) per vie completamente differenti era stato indotto a supporre l'esistenza.

(37) G. COPPÉE, Arch. Inter. Physiol. 53, 327 (1943); J. C. ECCLES e W. J. O'CONNOR, J. of Physiol. 94, 7 P e 9 P (1938); H. SCHAEFER, Arch. Ges. Physiol. 242, 364 (1939).

(38) A. VULPIAN, Arch. de Physiol. Norm. et Path. 3, 171 (1870).

(39) W. KÜHNE, Z. f. Biol., 5, 91 (1887).

(40) J. N. LANGLEY, Proc. Roy. Soc. B. London, 78, 170 (1906); J. Physiol. 36, 347 (1907); 47, 159 (1913); 48, 73 (1914).

(41) K. LUCAS, J. of Physiol. 36, 113 (1907); R. BOEHM, Arch. exp. Path. 63, 177 (1910).

All'idea bernardiana dell'integrità funzionale del muscolo intossicato dal curaro, Rosenthal ⁽⁴²⁾ nel 1857 ha portato una correzione mostrando che, se era vero che il muscolo curarizzato conservava la sua eccitabilità, tuttavia per ottenere una risposta paragonabile era necessaria l'applicazione di una corrente di intensità molto superiore a quella attiva sul muscolo normale.

Von Brücke (1867-1868) ⁽⁴³⁾ mette in evidenza una differenza ancora più considerevole tra i muscoli normali e curarizzati; egli constata che, con correnti brevi, l'intensità dell'eccitazione necessaria è da 7 a 18 volte più grande per il muscolo curarizzato che per il muscolo normale; al contrario adoperando eccitamenti prolungati, la risposta era uguale in tutti e due i casi.

In seguito alle sue ricerche che stabilivano la necessità di un adattamento qualitativo di ogni stimolo elettrico alla velocità di eccitabilità (definita con la cronassia) del tessuto nervoso o muscolare eccitato, Lapicque ⁽⁴⁴⁾ ha ammesso nel 1903 l'azione essenzialmente muscolare del curaro, avendo dimostrato che esso tanto più modificava l'eccitabilità delle fibre muscolari quanto più esse possedevano una grande rapidità.

Le conclusioni di Lapicque sono state riconosciute esatte quando il muscolo è fortemente intossicato; ma vi si obietta che le modificazioni di cronassia che esse prevedono sono insignificanti alle più piccole dosi di alcaloide necessarie per abolire l'eccitabilità indiretta ⁽⁴⁵⁾, o, al contrario, che ad un eterocronismo pronunziato può corrispondere una paralisi della rana non corrispondente necessariamente alla scomparsa dell'eccitabilità elettrica indiretta ⁽⁴⁶⁾.

Eguale è stato constatato che il senso delle variazioni cronassiche poteva differire secondo l'origine dei curari esaminati ⁽⁴⁷⁾. Lapicque ⁽⁴⁸⁾ ammette l'azione di certe varietà di curaro sui centri. In relazione ad alcune critiche che sono state volte alla legge dell'isocronismo, Lapicque ⁽⁴⁹⁾

(42) L. ROSENTHAL, Moleschott's Unter. z. Naturl. d. Mensch. w. d. Thiere 3, 185 (1857).

(43) E. VON BRÜCKE, Sitzungsber. d. Kön. Akad. d. Wissensch. Wien, Math. Natur. Kl. 58, 11 (1868).

(44) L. LAPICQUE, C. R. Soc. Biol. Paris 65, 733 (1908); L. LAPICQUE e M. LAPICQUE, C. R. Soc. Biol. Paris 72, 283 (1912); 74, 1012 (1913); L. LAPICQUE, L'excitabilité en fonction du temps, Paris, Presses Universitaires de France (1926).

(45) J. GUGLIELMINETTI e G. PACELLA, Pressa Medica Argentina 7, 220 (1921); in F. Bremer, Arch. Int. Pharmacod. 38, 300 (1930); C. F. Watts, J. of Physiol. 59, 143 (1924); W. A. H. RUSHTON, J. of Physiol. 77, 337 (1933); Biol. Rev. 10, 1 (1935).

(46) P. DE BERREDO CARNEIRO, Ann. Inst. Pasteur 63, 93 (1939).

(47) J. FEGLER, C. R. Soc. Biol. Paris 134, 193 (1940).

(48) L. LAPICQUE, C. R. Soc. Biol. Paris 133, 224 (1940); 135, 244, 330, 645 (1941); 136, 497 (1942); Bull. Acad. med. [5] 130, 438 (1946).

(49) L. LAPICQUE, J. of Physiol. 81, 113 (1934).

stesso ha ammesso una correzione indicando che poteva essere necessario introdurre in seconda approssimazione la nozione di reobase a fianco di quella della cronassia.

Monnier ⁽⁵⁰⁾ ha d'altra parte insistito sul fatto che nel quadro stesso di una interpretazione dell'eccitamento del muscolo da parte del nervo, non vi era simmetria nella trasmissione da una cellula all'altra, e che l'eterocronismo non costituiva una condizione necessaria e sufficiente del blocco neuro-muscolare che nel caso in cui la cronassia muscolare fosse più elevata che la cronassia nervosa.

L'APPARTENENZA DEL CURARO AL GRUPPO DEI FARMACI COLINERGICI

Quantunque la teoria elettrochimica della trasmissione neuro-muscolare sia stata cronologicamente la prima, fu però ben presto chiaro che da sola non poteva spiegare le reazioni farmacodinamiche proprie dei fenomeni della contrazione muscolare.

Un insieme di fatti ha dimostrato che parallelamente a una trasmissione elettrica a impulsi successivi, intervengono diverse reazioni umorali, in parte colinergiche. Attualmente queste possono essere interpretate come la conseguenza di una interazione il cui significato non è ancora completamente chiarito, tra gli ioni potassio e l'acetilcolina.

Feldberg ⁽⁵¹⁾, Reginster ⁽⁵²⁾ e Coppée ⁽⁵³⁾ hanno proposto diversi schemi nei quali la liberazione di acetilcolina precederebbe o seguirebbe la messa in libertà degli ioni K^+ .

Si è particolarmente insistito sull'eventualità di trasmissioni elettriche successive delle quali solo l'ultima — la trasmissione dell'impulso nervoso dalla placca motrice alla fibra muscolare — vedrebbe l'intervento dell'acetilcolina.

Particolarmente Dale ⁽⁵⁴⁾ e la sua scuola hanno messo in luce il ruolo umorale dell'acetilcolina nella trasmissione neuromuscolare al livello della fibra striata. Essi hanno indicato la possibilità di estendere ai muscoli volontari il concetto dei mediatori chimici di Loewi, fino allora confinato al solo campo dei visceri innervati dal sistema nervoso autonomo.

Senza entrare di più nelle controversie dei rappresentanti delle due teorie, elettrica e chimica, della trasmissione neuro-muscolare, si noterà

⁽⁵⁰⁾ A. M. MONNIER, Arch. Int. Physiol. 37, 337 (1933); Essais d'interprétation physique de l'excitation électrique des tissus, Paris (1934).

⁽⁵¹⁾ W. FELDBERG, Ann. Bull. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. Belgique (1935).

⁽⁵²⁾ A. REGINSTER, Arch. Int. Physiol. 47, 71 (1938).

⁽⁵³⁾ G. COPPÉE, Loc. cit.

⁽⁵⁴⁾ H. H. DALE, Brit. Med. J. 12, (1934); H. H. DALE, W. FELDBERG e M. VOGT, J. of Physiol. 86, 353 (1936); G. L. BROWN, H. H. DALE e W. FELDBERG, J. of Physiol. 87, 394 (1936); J. H. GADDUM, Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe, Leipzig (1936); G. L. BROWN, Physiol. Rev. 17, 485 (1937).

che gli argomenti in favore d'un fattore colinergico sono in particolare:

- 1) L'azione propria manifestata dall'acetilcolina sulla fibra striata.
- 2) La liberazione nel muscolo di una sostanza con le proprietà chimiche e biologiche dell'acetilcolina al momento della stimolazione del tronco nervoso.
- 3) La presenza di colinesterasi nella regione delle giunzioni mio-neurali.

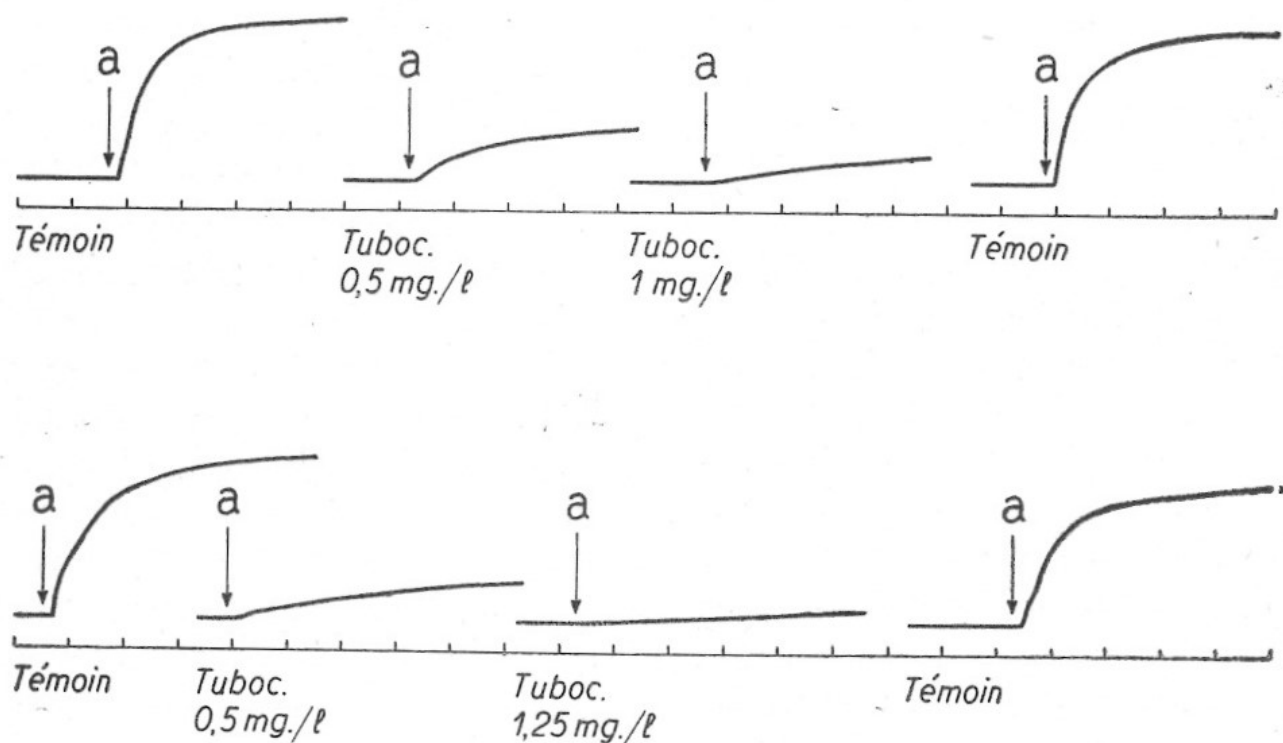


FIG. 11. — La d-tubocurarina manifesta un notevole antagonismo nei riguardi della contrattura provocata dall'acetilcolina sul muscolo striato retto addominale della rana. Preparazione del muscolo isolato. Effetto dell'acetilcolina ($a=0,5$ mg/l.) sul muscolo normale (témoin) e sullo stesso muscolo trattato preventivamente con la d-tubocurarina.

- 4) Il potenziamento da parte dell' eserina della contrazione provocata dalla stimolazione indiretta del muscolo.

Preziosi argomenti in favore dell'ipotesi colinergica della trasmissione neuro-muscolare sono stati anche apportati dallo studio del curaro. E' risultato che al curaro può attribuirsi, rispetto all'acetilcolina, la proprietà di un antagonismo sui muscoli volontari analogo a quello dell'atropina sui muscoli lisci.

Le prime osservazioni al riguardo rimontano a Riesser ⁽⁵⁵⁾ che nel 1921 constatò che il curaro si oppone efficacemente alla contrazione acetilcolinica del muscolo striato della rana; questa osservazione è stata estesa alla contrazione del muscolo enervato e normale di mammifero, da Brown, Feldberg, Dale e Coppée.

(⁵⁵) O. RIESSER e S. M. NEUSCHLOSZ. Arch. exp. Path. 91, 342 (1921).

Per esempio, mentre un muscolo retto addominale di rana si contrae quando si aggiunga al liquido una dose di acetilcolina equivalente a 0,2 mg/l, analoga concentrazione di tubocurarina (0,2) riesce ad impedirlo.

In linea generale, alla luce dei lavori attuali questa reazione competitiva appare parallela all'inibizione della trasmissione neuro-muscolare. Essa permette di dare dell'azione delle sostanze curarizzanti una nuova definizione che, basandosi su un antagonismo farmacodinamico ben stabilito, avrebbe il merito di possedere anche un valore esplicativo.

Mostreremo ora come l'appartenenza dei curari al gruppo delle sostanze colinergiche permetta d'interpretare un insieme di proprietà farmacodinamiche — di cui a prima vista non si scorgerebbero i rapporti con l'azione della sostanza sui muscoli striati.

Ricorderemo qui la paralisi sinaptica sotto l'azione dei curari al livello delle sinapsi ganglionari — l'effetto così detto « nicotinico » dei curari — e l'azione decurarizzante dell' eserina.

L'effetto nicotinico del curaro. — Dopo l'iniezione di curaro, parallelamente alla paralisi delle giunzioni mio-neurali, appare un effetto paralizzante nicotinico sulla trasmissione sinaptica al livello dei gangli vegetativi.

Sul gatto e sul cane e a un grado minore sul coniglio, la paralisi ganglionare di tipo nicotinico rappresenta l'effetto più costante degli alcaloidi di questo gruppo, oltre all'azione che essi hanno sui muscoli volontari.

La scomparsa degli effetti cardiomoderatori dell'eccitazione del capo periferico del vago, osservata già da Claude Bernard, segue di solito la paralisi neuro-muscolare ed è generalmente meno durevole. Con la curarina di Boehm, l'ordine di grandezza delle dosi attive sull'eccitabilità vagale varia tra 0,001 g/kg e 0,005 g/kg (coniglio). A dosi più forti (0,010-0,40), anche lo splancnico è paralizzato; a questo punto nè l'eccitazione del capo centrale del nervo sciatico nè l'asfissia riescono a provocare più ipertensione ⁽⁵⁶⁾.

La paralisi vagale è stata anche recentemente osservata da Mauntner e Luisada e dagli autori che hanno studiato la d-tubocurarina ⁽⁵⁷⁾, di nuovo poi è stata analizzata da Lucò e dai suoi collaboratori ⁽⁵⁸⁾.

L'iniezione endovenosa sopprime sia la risposta pupillare alla stimolazione delle fibre parasimpatiche preganglionari, sia la contrazione

⁽⁵⁶⁾ J. TILLIE, Loc. cit.

⁽⁵⁷⁾ H. MAUNTNER e A. LUISADA, J. Pharmacol. 72, 386 (1941); E. G. GROSS e S. E. CULLEN, Anesthesiology 6, 231 (1945); C. HEYMANS, Experientia 2, 453 (1946); Bull. Acad. Roy. Med. Belgique [6] 11, 286 (1946).

⁽⁵⁸⁾ J. V. LUCÒ e J. MESA, Sciencia 2, 298 (1941); J. V. LUCÒ e M. ALTOMIRANO, Am. J. Physiol. 139, 520 (1943).

della membrana nititante che segue l'eccitazione delle fibre simpatiche preganglionari. Questa azione si ha con dosi uguali o soltanto leggermente superiori a quelle che arrestano i movimenti respiratori. Nel corso delle stesse esperienze non è modificata la reazione della muscolatura iridea alla stimolazione delle fibre post-ganglionari; non si è mai potuto osservare un effetto periferico simpatolitico, ed occorrono dosi di curaro 3 o 4 volte più elevate per fare apparire sulla pupilla le manifestazioni di una debole attività atropinica.

Gli antagonisti dell'intossicazione curarica — Poichè nell'organismo l'acetilcolina viene rapidamente idrolizzata dalla colinesterasi dei tessuti, si è frequentemente ricorso agli inibitori della colinesterasi ed in particolare all' eserina, per caratterizzare i meccanismi di natura colinergica.

Presto si è potuto riconoscere che l'eserina e le sostanze anticolinesterasiche a qualsiasi serie appartengano, oltre che sensibilizzare la risposta dei muscoli volontari all'acetilcolina, aumentano l'energia della reazione meccanica del muscolo all'eccitazione indiretta attraverso il tronco nervoso.

L'eserina ed i derivati eserini rappresentano sui Mammiferi gli antagonisti più efficaci dell'intossicazione curarica. Il fenomeno scoperto da Pál⁽⁵⁹⁾ nel 1900 è stato con gran cura l'anno dopo analizzato da Rothberger che constatò trattarsi di un vero antagonismo al livello della trasmissione neuro-muscolare, che è anche reciproco, perchè il curaro a sua volta si mostra capace di proteggere l'animale contro gli effetti dell'eserina al livello dei muscoli striati.

TABELLA V.

AZIONE PROTETTRICE DELL'ESERINA E DELLA PROSTIGMINA
NELL'INTOSSICAZIONE DAL CURARO⁽⁶⁰⁾

Intocostin e. v. (unità)	Eserina e. v. mg/kg	Prostigmina e. v. mg/kg	
1,5	—	—	morte (10 minuti)
2	—	—	morte (5 minuti)
1,5	0,1	—	nessuna curarizzazione, sopravvissuto
2	0,1	—	morte (15 minuti)
1,5	—	0,05	nessuna curarizzazione; sopravvissuto
2	—	0,05	morte (15 minuti)

⁽⁵⁹⁾ J. PÁL, Cbl. f. Physiol. 14, 255 (1900); J. C. ROTHBERGER, Arch. Ges. Physiol. 87, 117 (1901); C. W. EDMUNDS e G. B. ROTH, Amer. J. Physiol. 23, 28 (1908); J. N. LANGLEY e KOTO, J. of Physiol. 49, 410 (1915).

⁽⁶⁰⁾ T. KOPPANYI e A. C. VIVINO, Science 100, 474 (1944); H. F. CHASE, J. L. SCHMIDT e B. K. BHATTACHARYA, J. Pharmacol. 91, 236 (1947).

L'animale — gatto, coniglio o cane — paralizzato col curaro può ritrovare facilmente tutta la sua motilità in seguito all'iniezione di eserina.

Le dosi utili di eserina sono, sul gatto, di circa 0,0005-0,001 g/kg.

Da Koppányi e Vivino ⁽⁶⁰⁾ recentemente si sono avuti dei dati quantitativi sulla protezione apportata dall'eserina e dalla prostigmina sull'intossicazione del coniglio con la d-tubocurarina.

L'antagonismo tra curaro ed eserina appare nettamente nella preparazione neuro-muscolare della rana ⁽⁶¹⁾ e del gatto ⁽⁶²⁾.

Anche qui l'antagonismo è reciproco perchè le anomalie della contrazione provocate dall'eserina possono essere corrette dal curaro: Eccles ⁽⁶³⁾ e Coppée ⁽⁶⁴⁾ hanno esaminato l'azione dell'eserina sulla forma del potenziale deformato dal curaro.

La prostigmina ⁽⁶⁵⁾, la miotina ⁽⁶⁶⁾ ed altri uretani posseggono una azione decurarizzante che sembra approssimativamente parallela alle proprietà anticolinesterasiche della molecola ⁽⁶⁷⁾; così è anche per il di-isopropilfluorofosfato ⁽⁶⁸⁾.

Tuttavia anche qualche altra sostanza, senza inibire la colinesterasi, manifesta un'azione antagonista a quella curarica.

Rothberger, nella sua prima memoria del 1902 aveva citato l'azione dei fenoli ⁽⁶⁹⁾, della guanidina e della veratrina. Wilson e Wright ⁽⁷⁰⁾ chiaramente hanno messo in evidenza l'attività decurarizzante degli ioni K⁺ ed hanno ottenuto eccellenti risultati associando la prostigmina al cloruro di potassio.

L'azione decurarizzante dell'eserina non è solo limitata alla paralisi causata dai costituenti del curaro, ma costituisce un fenomeno assai generale e si manifesta particolarmente anche nell'intossicazione con l'eritroidina, la di-idroeritroidina, lo iodoetilato di chinino ed i prodotti curarizzanti sintetici, derivati dalla chinolina, dall'amminofenolo e dalla colina.

A questo titolo essa corrisponde, come l'azione nicotinic e come l'antagonismo con la stessa acetilcolina, a una proprietà fondamentale delle sostanze del gruppo.

⁽⁶¹⁾ S. L. COWAN, J. of Physiol. 93, 214 (1938).

⁽⁶²⁾ G. BRISCOE, J. of Physiol. 93, 184 (1938); E. G. GROSS e S. C. CULLEN, J. Pharmacol. 78, 358 (1943).

⁽⁶³⁾ J. C. ECCLES e W. J. O'CONNOR, Loc. cit.

⁽⁶⁴⁾ G. COPPÉE, Loc. cit.

⁽⁶⁵⁾ J. A. AESCHLIMANN e M. REINERT, J. Pharmacol. 43, 413 (1931).

⁽⁶⁶⁾ D. JACOBSON e G. KAHLSON, Skand. Arch. Physiol. 79, 27 (1938).

⁽⁶⁷⁾ A. C. WHITE e E. STEDMAN, J. Pharmacol. 41, 259 (1931); H. BLASCHKO, E. BÜLBRING e T. C. CHOU, XVII Intern. Physiol. Cong. Abst. of Communic. Oxford (1947).

⁽⁶⁸⁾ H. F. CHASE, J. L. SCHMIDT e B. K. BHATTACHARYA, J. Pharmacol. 91, 236 (1947).

⁽⁶⁹⁾ J. C. ROTHBERGER, Loc. cit.; G. COPPÉE, Loc. cit.

⁽⁷⁰⁾ A. T. WILSON e S. WRIGHT, Quart. J. exp. Physiol. 26, 127 (1937).

AZIONE SUI CENTRI

Secondo i dati classici, l'azione del curaro è periferica e non si verifica sui centri nè, in particolare, sull'arco sensibile.

« Il curaro, scrive Claude Bernard ⁽⁷¹⁾, è solo apparentemente un agente anestetico, perchè l'animale sente, ma non può manifestarlo ».

Quantunque si basi su sicuri dati sperimentali — si ricordi l'esperienza della rana curarizzata con una delle zampe legata senza ledere lo sciatico, in modo da potere osservare un'azione riflessa limitata a questo lato in risposta a una eccitazione cutanea della parte del corpo intossicata — l'affermazione fu già messa in dubbio dai suoi contemporanei, e di queste discussioni si troverà l'eco nelle memorie di Von Bezold, di Tillie e di Boehm.

Le osservazioni di Tillie che constatò particolarmente sul coniglio l'insorgenza nonostante la curarizzazione di oscillazioni pressorie, causate da variazioni vasomotrici riflesse, e corrette dalla narcosi o dalla sezione del midollo, permisero in una certa misura di estendere ai mammiferi le osservazioni fatte sulla rana. Data l'impurezza delle preparazioni utilizzate da tutti gli AA. antichi, senza dubbio non è molto interessante riprendere l'insieme delle osservazioni riguardanti gli effetti convulsivanti o al contrario anestetici del prodotto. Le osservazioni più sicure concernono l'azione stimolante degli alcaloidi applicati direttamente sui centri nervosi. Martin-Magron e Buisson ⁽⁷²⁾, Tillie e Santeson ⁽⁷³⁾ hanno osservato in queste condizioni convulsioni stricniche sulla rana e l'effetto delle iniezioni intraspinali e intracisternali è stato osservato sui mammiferi da McGuigan e von Euler ⁽⁷⁴⁾. Sul gatto si osserva prima una ipertensione ed un acceleramento della respirazione; solo dopo forti dosi, una paralisi respiratoria. Come sulla rana, l'aumento della eccitabilità centrale riveste un aspetto analogo a quello che segue all'iniezione di stricnina.

Quantunque le esperienze al riguardo dell'integrità dei centri siano ancora frammentarie, i risultati di quelle condotte da qualche anno sulle proprietà della d-tubocurarina pura sembrano giustificare pienamente le vedute di Claude Bernard.

Le rare osservazioni ⁽⁷⁵⁾ di una inibizione del centro respiratorio da parte del curaro, non sembra rivestano una particolare importanza

(71) C. BERNARD, *Leçons sur les effets des substances toxiques* p. 333 Paris, (1857).

(72) MARTIN-MAGRON e BUISSON, *J. de Physiol. de l'homme et des animaux* 2, 473 (1859).

(73) G. SANTESSON, *Arch. Ges. Physiol.* 40, 266 (1920).

(74) H. A. MC. GUIGAN, *J. Pharmacol.* 8, 471 (1916); U. S. v. EULER e H. WAHLUND, *Acta Physiol. Scand.* 2, 327 (1941).

(75) J. FEGLER, *J. of Physiol.* 100, 417 (1942).

perchè esse sono in contraddizione con i risultati ottenuti dalla maggior parte degli autori.

Con una esperienza elegante, che consiste nell'operare su un cane di cui si è parzialmente isolato un lembo di diaframma prima dell'iniezione della sostanza, Chase ⁽⁷⁶⁾ ha dimostrato la persistenza della funzione dei centri in un animale per il resto interamente curarizzato. E' possibile anche registrare gli influssi nervosi nel nervo frenico dell'animale intossicato.

Pick e Unna ⁽⁷⁷⁾ hanno osservato che il cloruro della d-tubocurarina alle dosi alle quali provoca una paralisi reversibile della rana (3 mg/kg) non esercita alcuna azione sull'elettroencefalogramma; l'effetto centrale non appare che a dosi superiori e in un modo completamente indipendente dall'azione periferica. La questione è stata recentemente ripresa da Everett ⁽⁷⁸⁾ che, sulla rana, sul gatto, sul coniglio e sul ratto ha osservato l'esistenza di tracciati normali in animali trattati con dosi da 5 a 6 volte superiori alla dose paralizzante quando si preveniva l'anossia.

Le anamnesi delle esperienze realizzate in clinica apportano generalmente la prova che la tubocurarina, ad una dose che già paralizza i movimenti respiratori, non diminuisce la coscienza del paziente ⁽⁷⁹⁾.

Una eccitazione dolorosa nel coniglio o nel cane curarizzato provoca le stesse reazioni vasomotrici che nell'animale sveglio.

LE AZIONI SECONDARIE

Oltre all'azione sulla trasmissione neuro-muscolare e a fianco degli effetti nicotinici che appaiono strettamente legati all'azione sulla placca motrice, le sostanze curarizzanti hanno un certo numero di azioni che chiameremo secondarie, perchè variabili secondo la sostanza esaminata.

Esse sono:

- 1) La depressione cardio-vascolare;
- 2) La contrazione dei muscoli lisci ed in particolare delle fibre dei bronchi;
- 3) L'attività anticolinesterasica;
- 4) L'azione istaminogena.

1) I curari sono generalmente ipotensivi ⁽⁸⁰⁾ ma la caduta della pressione è passeggera e senza rapporto con la paralisi muscolare. Le osser-

⁽⁷⁶⁾ H. F. CHASE, A. J. LEHMAN e E. E. RICKARDS, *J. Pharmacol.* 82, 266 (1944).

⁽⁷⁷⁾ E. P. PICK e K. UNNA, *J. Pharmacol.* 83, 59 (1945).

⁽⁷⁸⁾ G. M. EVERETT, *Federation Proceed.* 6, 101 (1947).

⁽⁷⁹⁾ F. PRESCOTT, G. ORGANE e S. ROWBOTHAM, *Lancet*, 251, 80 (1946).

⁽⁸⁰⁾ L. COUTY e F. DE LACERDA, *C. R. Ac. Sc. Paris* 89, 582 (1879); 95, 934 (1882); J. THILLIE, *Loc. cit.*

vazioni recenti sulla d-tubocurarina hanno permesso di confermare in questo punto i risultati degli autori classici ⁽⁸¹⁻⁸³⁾.

L'ipotensione è stata attribuita a una paralisi dei vasomotori ⁽⁸⁴⁾ e dei gangli vegetativi.

Essa s'accompagna generalmente ad una fase assai breve di tachicardia.

L'elettrocardiogramma non è modificato.

I risultati sono molto incostanti per quanto riguarda l'importanza dell'ipotensione consecutiva alla iniezione di dosi elevate di curaro; sembrano differire secondo le preparazioni utilizzate e son lungi dall'essere regolari anche nel corso di esperienze condotte nelle stesse condizioni.

In via generale, il cane è la specie più suscettibile di rispondere all'iniezione di curaro con uno choc ipotensivo. Heymans ⁽⁸²⁾ e Gross e Cullen ⁽⁸⁵⁾ hanno descritto delle cadute importanti in animali totalmente curarizzati.

2) La tubocurarina non modifica il tono dell'intestino isolato di coniglio se non nel senso di una depressione che sopravviene a dosi molto forti ⁽⁸⁵⁾, perciò solamente a forte concentrazione essa manifesta un certo antagonismo verso l'acetilcolina.

Se si tiene conto in particolare dei risultati di Ikeda ⁽⁸⁶⁾, alcune preparazioni non pure di curaro provocherebbero al contrario un aumento del tono; è possibile stabilire una relazione tra questo fatto e l'attività anticolinesterasica, qualche volta messa in evidenza.

In vivo, la tubocurarina provoca egualmente una certa caduta del tono intestinale, particolarmente alle dosi ipotensive. Nè Langley, nè Tillie hanno osservato l'inibizione degli effetti cardiomoderatori dell'eccitazione del capo periferico del nervo vago.

La muscolatura dei bronchi rappresenta il gruppo dei muscoli lisci sul quale l'azione dei curari è stata più frequentemente constatata.

L'azione, che è stata generalmente attribuita all'impurezza delle preparazioni, perchè la sua importanza varia molto secondo i campioni considerati, è notevole perchè è suscettibile di provocare degli accidenti asfittici, e si oppone all'effetto terapeutico della respirazione artificiale ⁽⁸⁷⁾. Sembra che si possa metterla in rapporto sia con l'azione anticolinesterasica dei prodotti, sia con la liberazione d'istamina secondaria all'iniezione degli alcaloidi.

⁽⁸¹⁾ M. A. PERLSTEIN e A. WEINGLASS, *Am. J. Dis. Child.* 67, 360 (1944).

⁽⁸²⁾ C. HEYMANS, *Loc. cit.*

⁽⁸³⁾ E. G. GROSS e S. C. CULLEN, *Anesthesiology* 6, 231 (1945).

⁽⁸⁴⁾ T. SOLLMANN e J. D. PILCHER, *Am. J. Physiol.* 26, 233 (1940).

⁽⁸⁵⁾ E. G. GROSS e S. C. CULLEN, *Loc. cit.*

⁽⁸⁶⁾ Y. IKEDA, *J. Physiol.* 50, 217 (1916).

⁽⁸⁷⁾ R. WEST, *Proc. Roy. Soc. Med.* 28, 565 (1935).

West ⁽⁸⁷⁾ in particolare ha insistito sulle differenze qualitative dell'attività presentate da differenti campioni, perchè alcuni di essi presentano proprietà convulsivanti, broncocostrittrici o anticontratturanti che altri non manifestano.

3) Il blocco della colinesterasi da parte dei curari è stato osservato sia in vivo che in vitro, sull'animale e sull'uomo ⁽⁸⁸⁾.

I differenti costituenti hanno effetti ineguali, e si mostrano particolarmente attive le preparazioni impure. Tuttavia l'effetto non è generalmente così intenso da provocare manifestazioni colinergiche, quali una ipotensione o una bradicardia. Sembra che si tratti di una proprietà generale dei derivati chinolinici a funzione quaternaria.

L'azione eserinica che è particolarmente intensa in alcuni campioni di curari può essere considerata un effetto accessorio da cui non sembra si possa arguire alcunchè contro la concezione dell'antagonismo competitivo acetilcolina-curaro.

I due effetti, curarizzante e anticolinesterasico, variano indipendentemente nei differenti termini studiati della serie dei curari di sintesi.

4) Alam e Anrep ⁽⁸⁹⁾ hanno segnalato una liberazione di istamina dai muscoli striati, da parte del curaro, il che è stato recentemente confermato ed esteso da Schild e Gregory. Potrebbero così spiegarsi alcune azioni secondarie consecutive all'iniezione dell'alcaloide.

Le sostanze curariche.

Dopo le ricerche di Claude Bernard, di Vulpian, di Kölliker, sono state definite curariche un grande numero di sostanze che, a somiglianza del curaro, aboliscono l'azione dei nervi motori sui muscoli volontari.

Usando come animale d'esperienza la rana, che ha una sensibilità particolare verso i farmaci di questo tipo, e come metodo d'investigazione le preparazioni neuro-muscolari, i fisiologi hanno classificato in questo gruppo un notevole numero di sostanze che tra di loro non hanno che rapporti molto scarsi.

Basta a questo riguardo ricordare che, basandosi sui soli risultati delle esperienze realizzate sulla preparazione neuro-muscolare della rana, Santesson ⁽⁹⁰⁾ raggruppò sotto lo stesso nome di sostanze curariche:

⁽⁸⁸⁾ J. FEGLER e K. KOWARZYK, C. R. Soc. Biol. Paris 127, 1147 (1938); R. AMMON, Zbl. Inn. Med. 63, 114 (1942); M. M. HARRIS e R. S. HARRIS, Proc. Soc. Biol. exp. Med. 46, 619, 623 (1941); 56, 223 (1944); A. R. MC INTYRE e R. E. KING, Science, 97, 69 (1943).

⁽⁸⁹⁾ M. ALAM, G. V. ANREP, G. S. BARSOUM, M. TALAAT e E. WIENINGER, J. Physiol 95, 148 (1939); H. O. SCHILD e R. A. GREGORY, XVII Intern. Physiol. Cong. Abstr. communic. 288 Oxford (1947).

⁽⁹⁰⁾ C. G. SANTESSON, Loc. cit.

- 1) alcune basi terziarie semplici quali la piridina e la chinolina.
- 2) le basi a funzione ammonica quaternaria.
- 3) alcaloidi molto diversi quali l'aconitina, la delphinina, la muscarina e la veratrina.

Attualmente — e l'introduzione dei curari in terapia certamente non farà che rinforzare questo punto di vista — il gruppo delle sostanze le cui proprietà possono essere paragonate a quelle del curaro, appare molto più ristretto.

Come l'abbiamo precedentemente indicato, lo si limiterà alle sole sostanze che agiscono sulla trasmissione neuromuscolare per l'antagonismo verso l'acetilcolina.

A questo criterio positivo dell'attività delle molecole se ne aggiunge un altro egualmente importante: è quello che i farmacologi hanno l'abitudine di definire come criterio della specificità dell'azione. L'assenza di reazioni secondarie importanti — centrali, in particolare, o cardiovascolari — servirà a caratterizzare altrettanto che l'attività propria curarizzante manifestata, l'appartenenza al gruppo delle sostanze curariche. Se si considerano più particolarmente gli effetti manifestati sui Mammiferi — e non solamente sulla rana — si vedrà che solamente molto poche sostanze provocano una intossicazione nel complesso sovrapponibile a quella dell'intossicazione curarica. Le sostanze conosciute appartengono a serie chimiche molto differenti, ed in molto casi la loro struttura non è ancora conosciuta.

TECNICA DI MISURA DELL'AZIONE CURARIZZANTE

Da Claude Bernard in poi, si è frequentemente utilizzata la rana per lo studio farmacologico del curaro.

Il quadro dell'intossicazione è molto caratteristico e questa specie in cui la respirazione cutanea può in gran parte supplire alla respirazione polmonare, presenta il vantaggio di permettere con una grande semplicità lo studio delle reazioni dell'animale anche negli stadi avanzati della paralisi muscolare.

E' stata inoltre molto frequentemente utilizzata per la misura dell'azione curarizzante la preparazione neuro-muscolare di rana sulla quale è facile misurare parallelamente l'eccitabilità del nervo e del muscolo. (Santesson, Boehm).

A fianco della semplice scomparsa dell'eccitabilità indiretta, è ancor possibile di misurare la modificazione delle costanti, e in particolare delle costanti dei tempi, delle correnti che debbono essere applicate direttamente sul muscolo. Lapique ha applicato allo studio di molti prodotti il suo metodo della cronassia ed ha potuto concludere che tra gli agenti

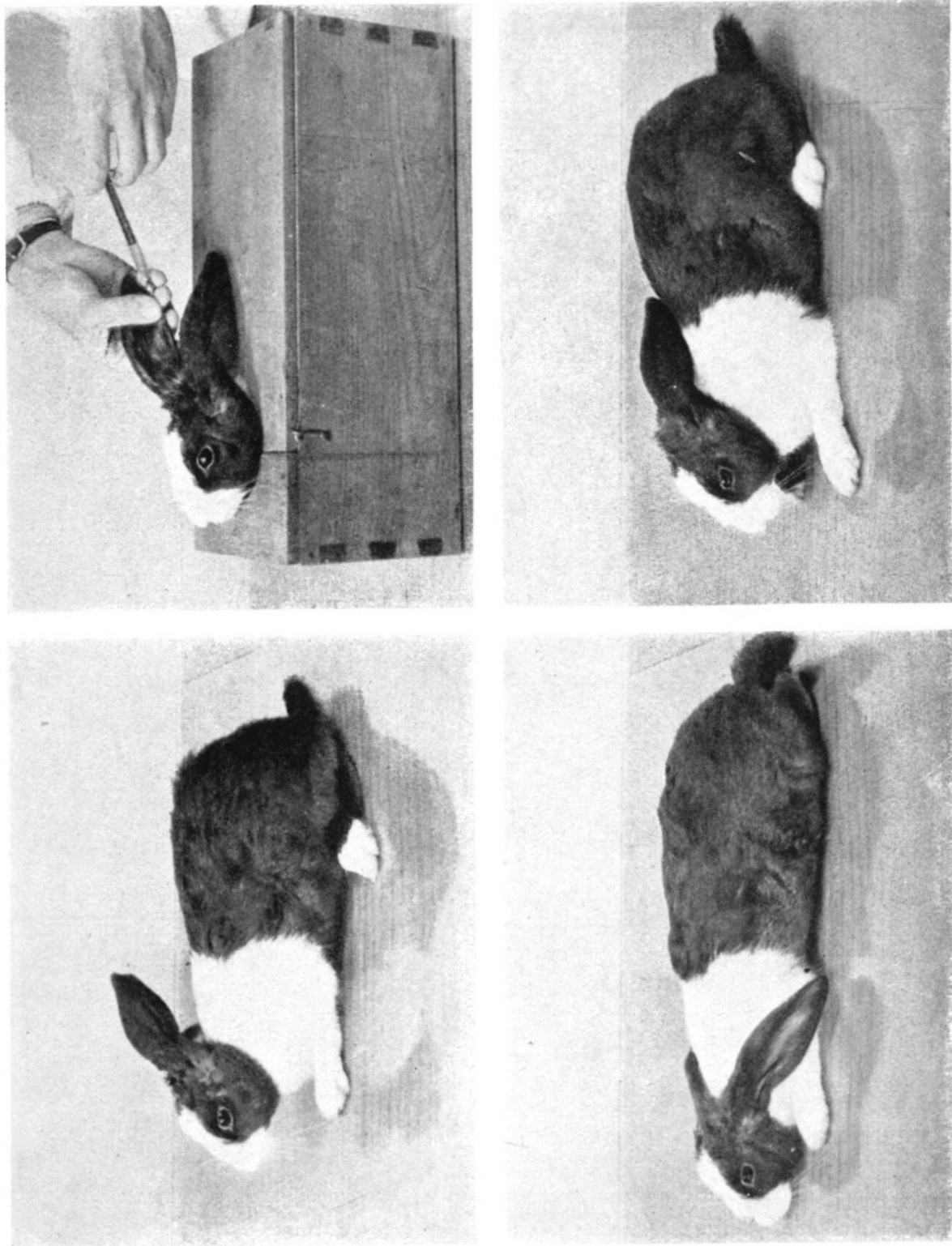


Fig. 9. - « Head-drop Method ». Per realizzare un dosaggio biologico delle preparazioni di curari naturali, HOLADAY ha proposto di utilizzare il cambiamento di posizione del coniglio a cui sono state somministrate dosi minime dell'alcaloide. La diminuzione del tono dei muscoli della nuca si traduce con una caduta della testa che viene così a toccare terra.

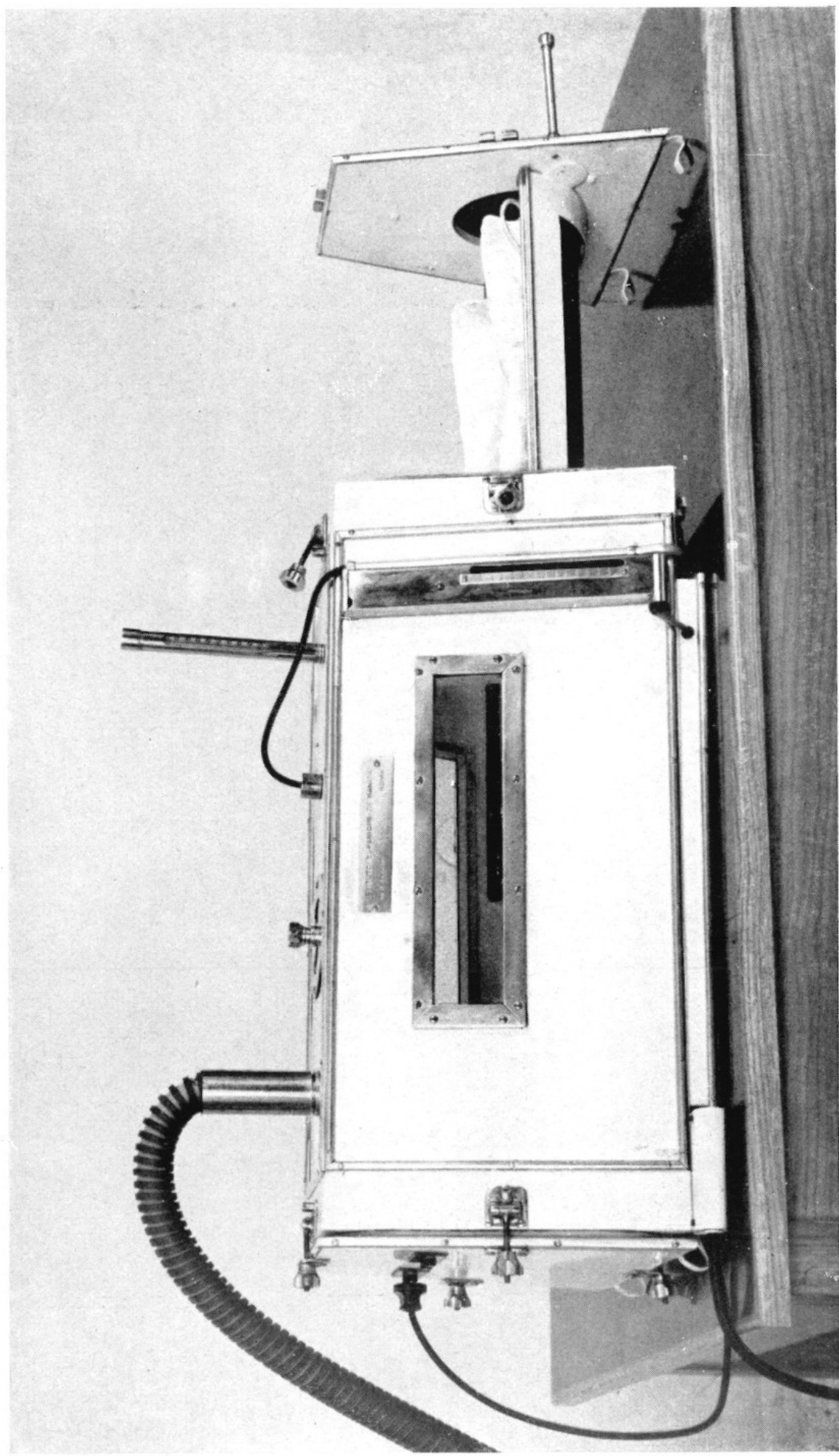


Fig. 10. - Polmone artificiale per cane, specialmente costruito per studiare sull'animale le turbe secondarie consecutive a una curarizzazione prolungata (Ing. S. PALADINO, Istituto Superiore di Sanità, Roma).

suscettibili di provocare un blocco neuro-muscolare ve ne sono di quelli che manifestano la loro attività con meccanismi molto differenti di quelli del curaro.

Differenti preparazioni, e specialmente il muscolo retto addominale, si prestano bene allo studio dell'antagonismo manifestato dal curaro verso le sostanze contratturanti, quali in particolare l'acetilcolina e la nicotina (Langley, Riesser).

Malgrado la loro semplicità, e quantunque siano le più classiche, le esperienze sulla rana non potrebbero tuttavia permettere da sole di caratterizzare l'appartenenza di un prodotto al gruppo delle sostanze curariche.

Se ci si propone di raggruppare non tutte le sostanze che manifestano una certa azione sulla conduzione neuromuscolare, ma solo quelle che presentano con la d-tubocurarina un insieme di proprietà comuni, è evidente che è in definitiva sugli omeotermi che potrà essere realizzata questa classificazione ristretta.

Sul cane, sul gatto o sul coniglio, si metteranno in evidenza da una parte i segni di una paralisi motrice periferica: scomparsa dei riflessi, rilasciamento muscolare, ineccitabilità per es. dei nervi frenico e tibiale; e d'altra parte si cercheranno attentamente i sintomi che potrebbero rivelare delle azioni di tipo diverso.

Per il dosamento della d-tubocurarina, Holaday ⁽⁹¹⁾ ha descritto una tecnica — head-drop method — che non è specifica ma permette con precisione assai buona di valutare il rilasciamento muscolare consecutivo alla somministrazione di deboli dosi dell'alcaloide.

La tecnica di Bülbring ⁽⁹²⁾ utilizza una preparazione di diaframma isolato del ratto, che viene stimolato indirettamente per mezzo del nervo frenico.

Per assicurarsi del carattere elettivo della curarizzazione ottenuta noi abbiamo studiato nelle esperienze compiute sui derivati sintetici, le reazioni presentate dall'animale messo a respirazione artificiale.

Tillie (1890) ⁽⁹³⁾, riprendendo sistematicamente le esperienze di Brodie e di Watterton ⁽⁹⁴⁾ aveva già mostrato che in queste condizioni poteva iniettarsi al coniglio una dose di curarina 25 volte superiore alla dose normalmente tossica. Con Courvoisier ⁽⁹⁵⁾ noi abbiamo constatato che lo stesso animale può tollerare, purchè gli sia assicurata una suffi-

⁽⁹¹⁾ H. HOLADAY, Cit. in O. Wintersteiner e J. D. Dutcher, Science 97, 467 (1943).

⁽⁹²⁾ E. BÜLBING, Brit. J. Pharmacol. 1, 38 (1946); T. C. CHOU, Brit. J. Pharm. 2, 1 (1947).

⁽⁹³⁾ J. TILLIE, Loc. cit.

⁽⁹⁴⁾ E. WATTERTON, Wanderings in South America, London (1879).

⁽⁹⁵⁾ D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT e R. HORCLOIS, C. R. Ac. Sc. 223, 597 (1946).

ciente ventilazione polmonare, anche 200 volte la dose normalmente tossica di tubocurarina.

L'esperienza che è di una realizzazione particolarmente facile, offre la possibilità di paragonare diversi prodotti.

Ad esempio, lo ioduro di tetrametilammonio appare sulla rana come un prodotto molto attivo, ma poichè il suo effetto sulla muscolatura striata si accompagna nei mammiferi ad effetti pressorii e centrali importanti, si trova che in questo caso la protezione assicurata dalla respirazione artificiale non supera cinque dosi normalmente tossiche. Quindi questo prodotto, la cui azione sulla sinapsi neuromuscolare è molto meno elettiva che quella dei costituenti attivi del curaro, non può essere classificato nel gruppo delle sostanze curariche. Con la stessa esperienza si può egualmente studiare la durata degli effetti nei differenti termini del gruppo; dopo l'iniezione di 10 dosi paralizzanti di tubocurarina la curarizzazione dura circa 1 ora e 30'; dopo l'iniezione di 50 dosi dura 6 ore.

Nelle stesse condizioni il cane sopravvive all'iniezione di 10 dosi curarizzanti di d-tubocurarina, ed a più di 50 dosi normalmente tossiche di alcuni derivati di sintesi [tri-ioduro di tri-(β -triethylaminoetossi)-1,2,3-benzene = 2559 F.].

ALCALOIDI DELLE ERITRINEE

Oltre agli alcaloidi delle Menispermacee e delle Loganiacee dei quali è stato detto che costituiscono il principio attivo dei veleni delle frecce nelle Amazzoni, si è potuto riconoscere che anche le Eritrinee, piante sud-americane della famiglia delle Leguminose, contenevano dei composti con proprietà simili a quelle del curaro, già utilizzate dalla farmacopea messicana dell'epoca precolombiana.

La natura dell'azione fisiologica degli estratti totali della pianta è nettamente curarizzante e si conserva anche con la somministrazione per via orale, contrariamente a quello che è classico di osservare per i costituenti del curaro. Questi effetti sono stati chiaramente studiati e descritti da Ramirez e Ribera nel 1935 ⁽⁹⁶⁾, poi più tardi da Lehmann ⁽⁹⁷⁾, Cicardo ⁽⁹⁸⁾ e Unna e Greslin ⁽⁹⁹⁾. Parallelamente, le ricerche chimiche di Folkers e dei suoi collaboratori ⁽¹⁰⁰⁾ hanno portato all'isolamento delle eritroidine ($C_{16}H_{19}NO_3$); e poi di molti altri alcaloidi.

⁽⁹⁶⁾ E. RAMIREZ e R. RIVERO, Ann. Inst. Biol. Mex. 6, 301 (1935).

⁽⁹⁷⁾ A. J. LEHMANN, J. Pharmacol. 60, 69 (1937).

⁽⁹⁸⁾ V. H. CICARDO e E. HUG, Rev. Soc. Argenti. de Biol. 13, 121 (1937).

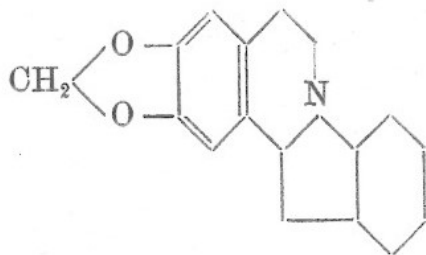
⁽⁹⁹⁾ K. FOLKERS e K. UNNA, J. Am. Pharm. Ass. 28, 1019 (1939); K. UNNA, M. KNIAZUK e J. G. GRESLIN, J. Pharmacol. 80, 53 (1944).

⁽¹⁰⁰⁾ K. FOLKERS e R. T. MAJOR, J. Am. Chem. Soc. 59, 1580 (1937); K. FOLKERS e F. KONIUSZY, J. Am. Chem. Soc. 61, 1232 (1939); 62, 436 (1940); K. FOLKERS, F. KONIUSZY e J. SHAVER, J. Am. Chem. Soc. 63, 1544 (1941).

Cinquantun specie del genere sono state sperimentate e tutte hanno manifestato un'azione assai intensa ed in particolare la *Erythrina americana*, la *E. glauca*, la *E. crista galli*, la *E. Eggersii* sono notevoli per quanto riguarda la concentrazione dei principi attivi.

Dal punto di vista chimico, gli alcaloidi conosciuti si dividono in tre gruppi:

1) gli alcaloidi liberi non solforati (eritroidina, eritramina). Quantunque la loro struttura chimica non sia stata stabilita, Folkers ha suggerito molte formule provvisorie; nella molecola dell'eritramina che fornisce dell'indolo per fusione alcalina si potrebbe riconoscere la presenza di quattro cicli riuniti:



Tutti questi alcaloidi presentano una sola funzione basica terziaria.

Per sintesi parziale si sono ottenuti a partire dall'eritroidina dei derivati di- e tetraidrogenati con una notevole attività curarizzante. Tra questi ha particolarmente attirato attenzione l'effetto della diidroeritroidina. Al contrario lo iodometilato di eritroidina con la base quaternaria è molto poco attivo.

2) Più recentemente sono stati isolati dei nuovi alcaloidi contenenti zolfo, l'erisotiopina e l'erisotiovina, che sono più curarizzanti per la rana che non siano tossici per i mammiferi.

3) Per idrolisi, queste basi complesse danno origine ad un terzo gruppo di derivati, l'erisopina e l'erisovina. L'erisopina proviene dall'erisotiopina con la liberazione di acido solfacetico, $\text{COOH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SO}_3\text{H}$; si ottiene egualmente esaurendo le piante dopo idrolisi acida.

Dai risultati dei diversi autori, si può concludere che l'estratto totale preparato a partire dai semi, gli alcaloidi puri delle eritrinee ed i derivati ottenuti per sintesi parziale producono effetti dello stesso tipo.

E' notevole d'altra parte che questa attività è molto prossima all'attività riconosciuta agli alcaloidi del vero curaro, malgrado la differenza delle strutture molecolari.

L'azione viene esercitata sulla trasmissione neuromuscolare e l'ordine col quale la paralisi sopraggiunge sui differenti muscoli è lo stesso che quello che viene osservato dopo l'azione del curaro; sugli omeotermi è la paralisi del diaframma che precede immediatamente la morte.

Si può osservare ad esempio che dopo una dose di 1,5 mg di diidro-eritroidina iniettata per via endovenosa al gatto, si ha per lo spazio di due ore una paresi muscolare quasi completa, con respirazione sufficiente a prevenire l'asfissia, grazie al mantenimento dell'attività diaframmatica.

Il blocco della trasmissione neuromuscolare rappresenta l'attività predominante degli alcaloidi di eritrina; sulle rane la dose tossica è 100 volte superiore alla dose minima attiva; il gatto messo a respirazione artificiale tollera egualmente 10 volte la dose paralizzante.

Quanto all'attività propria agli alcaloidi, è stato notato da Unna che la dose attiva di diidroeritroidina per la rana — 10,5 mg/kg — è paragonabile a quella di alcuni costituenti del curaro. Tuttavia i risultati di Chase indicano, particolarmente sul coniglio, un'attività notevolmente inferiore a quella della d-tubocurarina.

L'eritroidina e gli alcaloidi vicini sono ipotensivi ⁽¹⁰¹⁾ e tossici per il cuore ⁽¹⁰²⁾; l'azione sulla pressione non è impedita dall'atropina; la colinesterasi non è inibita come dal curaro ⁽¹⁰³⁾.

Per quanto riguarda l'assorbimento, la durata degli effetti e l'eliminazione del prodotto attivo, eritroidina e curaro si comportano assai diversamente.

Già si è ricordato il rapido assorbimento dei costituenti delle eritrinee quando siano somministrati per via boccale; l'attività è generalmente di breve durata; il prodotto, distrutto dall'organismo, non appare nelle urine sotto una forma fisiologicamente attiva.

Dal punto di vista della fisiologia neuromuscolare, è particolarmente interessante di sottolineare l'appartenenza degli alcaloidi del gruppo delle eritrinee al gruppo delle sostanze colinergiche ⁽¹⁰⁴⁾. L'iniezione degli estratti attivi di eritrina deprime la risposta all'acetilcolina del muscolo striato precedentemente enervato; provoca una paralisi nicotinic dei gangli vegetativi; sulla pupilla si ha una netta azione atropinica. Infine l'esame dell'azione degli estratti sulla secrezione salivare mette in rilievo una ipersecrezione intensa ⁽¹⁰⁴⁾ che precede una paralisi transitoria ⁽¹⁰⁵⁾.

DERIVATI DEGLI ALCALOIDI A FUNZIONE AMMONICA QUATERNARIA

E' molto strano di constatare che sono stati dei lavori molto antichi che hanno segnalato l'esistenza di prodotti possedenti delle proprietà curarizzanti molto notevoli da meritare di essere introdotti in terapia.

⁽¹⁰¹⁾ H. F. CHASE A. J. LEHMANN e E. E. RICKARDS, J. Pharmacol. 82, 266 (1944).

⁽¹⁰²⁾ J. M. WILLIAMS, Ohio State Med. J. 37, 849 (1941).

⁽¹⁰³⁾ M. M. HARRIS e R. S. HARRIS, Loc. cit.

⁽¹⁰⁴⁾ A. J. LEHMAN, H. F. CHASE e F. F. YONKMAN, J. Pharmacol. 75, 270 (1942).

⁽¹⁰⁵⁾ R. PICHARD e J. V. LUCCO, J. Pharmacol. 80, 62 (1944).

Pur aperta così la via ai problemi della sostituzione del curaro, si era tuttavia ancora molto lontani dalla loro soluzione.

Nel 1869 Crum-Brown e Fraser ⁽¹⁰⁶⁾ terminando lo studio delle proprietà fisiologiche dei derivati quaternari degli alcaloidi, sottolineavano le proprietà curarizzanti di tre tra di essi; il solfato di metilstricnina, il solfato di metilbrucina ed il solfato di metiltebaina.

Lo studio dei derivati quaternari della stricnina, quantunque spesso ripreso ⁽¹⁰⁷⁾, non ha dato che risultati molto scoraggianti. Sembra bene che l'origine delle numerose ricerche effettuate in questo campo sia dovuto piuttosto alla parentela botanica delle specie da cui provengono la stricnina ed il curaro.

Tra gli altri numerosi derivati quaternari d'alcaloidi che sono stati studiati da questo punto di vista, bisogna ricordare e considerare più particolarmente lo iodometilato di sparteina ed i derivati quaternari della chinina.

Sévin ⁽¹⁰⁸⁾ ha stabilito che lo iodometilato di sparteina possiede una azione curarizzante più intensa che quella del solfato di sparteina di cui d'altra parte ancor possiede le caratteristiche proprietà farmacologiche.

Chase e i suoi collaboratori ⁽¹⁰⁹⁾ hanno osservato che tutti i derivati quaternari della chinina da loro studiati, manifestavano una attività curarizzante non presente nella chinina stessa. Il cloroetilato, il cloropropilato ed il bromoamilato di chinina sono particolarmente attivi.

Il primo di questi composti curarizza la rana alla dose di 30 mg/kg e provoca per via endovenosa la reazione « head-drop » del coniglio alla dose di 3,3 mg.

Lehmann, Chase e Yonkmann hanno mostrato che questo prodotto manifesta sull'animale un eccellente potere antagonista verso le convulsioni provocate dal cardiazolo.

CURARI DI SINTESI

Derivati di-chinolinici. — Dopo le ricerche di West (1935), in Inghilterra, di Bennett (1941), di Griffith e Johnson (1942), di Cullen (1943) e Jonas (1943) negli Stati Uniti, l'attenzione dei ricercatori fu di nuovo

⁽¹⁰⁶⁾ A. CRUM-BROWN e T. R. FRASER, Trans. Roy. Soc. Edinburgh 25, 151, 693 (1869).

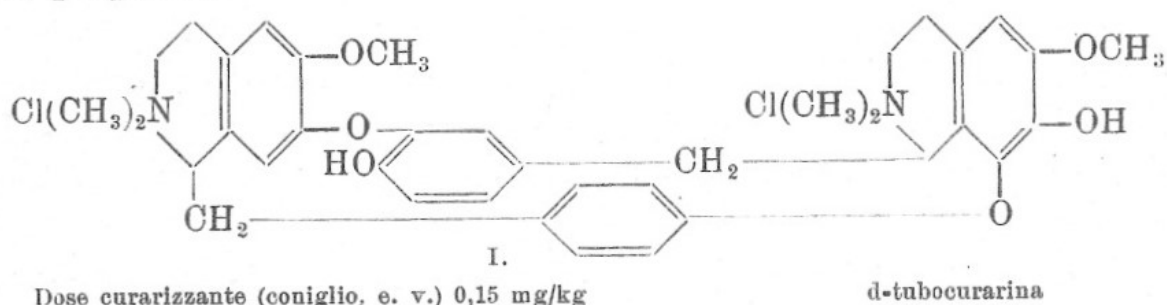
⁽¹⁰⁷⁾ S. SCHROFF (1866); JOLYET e CAHOURS (1868); BUCHEIM e LOOS (1870); VALENTIN (1870) citati da J. TILLIE in Arch. Exp. Path. 27, I, (1890); S. L. COWAN e H. R. ING, J. Physiol. 82, 432 (1934).

⁽¹⁰⁸⁾ A. G. SÉVIN, cit. da J. DELOURME-HOUDÉ, C. R. Ac. Sc. Paris 221, 60 (1945).

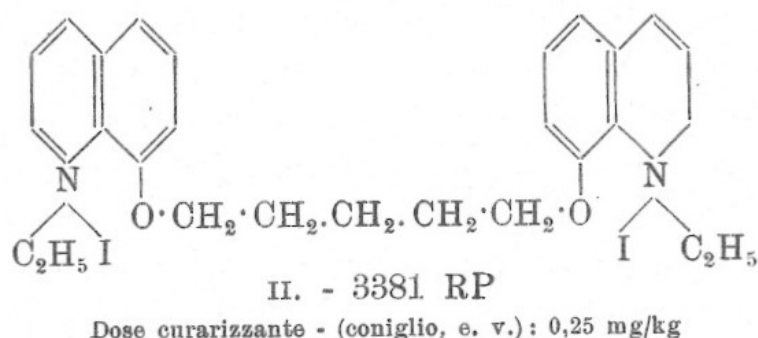
⁽¹⁰⁹⁾ H. F. CHASE e A. J. LEHMAN, J. Pharmacol. 75, 265 (1942); A. J. LEHMAN, H. F. CHASE, F. F. YONKMAN, J. Pharmacol. 75, 270 (1942); H. F. CHASE, A. J. LEHMAN e E. E. RICKARDS, J. Pharmacol. 82, 266 (1944).

attirata dall'interesse che potevano presentare delle preparazioni di curaro chimicamente pure.

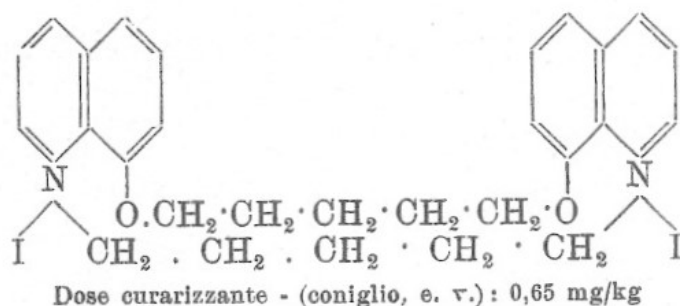
Noi ci siamo allora domandati se, prendendo come modello la struttura della d-tubocurarina (I) non avremmo potuto trovare altri derivati curarizzanti. Con i nostri colleghi chimici Horclois e Viaud e signora De Lestrang e con i nostri colleghi fisiologi signora Courvoisier, Ducrot e sig.na Depierre abbiamo dapprima orientato le nostre ricerche verso le sostanze più vicine al modello scelto. Trasformando successivamente la molecola siamo arrivati a prodotti relativamente semplici, dotati di analoghe proprietà.



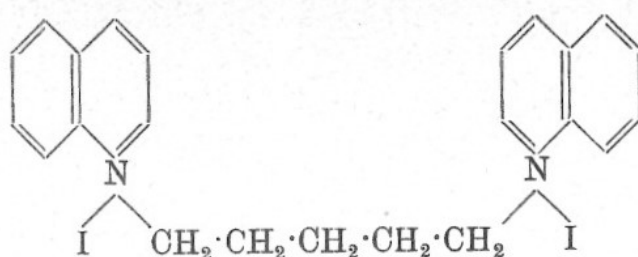
Da una serie di derivati di tipo nuovo aventi nella molecola due nuclei chinolinici a funzione ammonica quaternaria ⁽¹¹⁰⁾, abbiamo particolarmente preso in considerazione il di-iodometilato di 8'-8''-dichinolinossi-1,5-pentano (3381 R. P., II) che ci sembra rappresentare il primo prodotto sintetico che curarizzi i Mammiferi con una elettività paragonabile a quella degli alcaloidi naturali isolati del curaro.



Sono stati esaminati anche un certo numero di prodotti vicini e sono stati preparati molti altri prodotti ancor più vicini alla d-tubocurarina (III), ma non si sono avuti risultati migliori.



⁽¹¹⁰⁾ D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT e J. HORCLOIS, C. R. Ac. Sc. Paris 223, 597 (1946); A. VAN DEN OOSTENDE, Arch. int. Pharmacod. 57, 419 (1948).

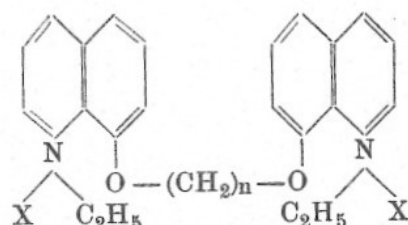


Dose curarizzante - (coniglio e. v.); 2 mg/kg

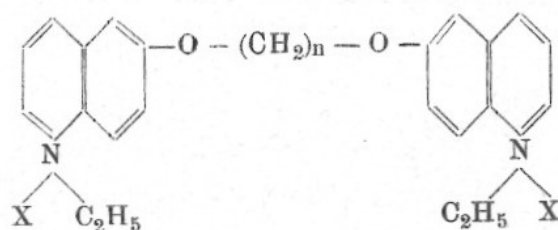
III.

Lo studio di una serie chinolinica quantunque non abbia messo in luce sostanze particolarmente interessanti, ci ha permesso di dedurre qualche conclusione sui rapporti esistenti tra l'attività e la struttura chimica.

PROPRIETÀ CURARIZZANTI DEI DERIVATI DI-CHINOLINICI
(Bovet, Courvoisier, Ducrot e Horclois)



	HDD coniglio e. v. mg/kg	Dose tossica coniglio e. v. mg/kg	Respirazione artificiale	
			Dosi massime tollerate	Durata (10 dosi)
n = 3	0,4	1,5	40	30 min.
n = 4	0,25	0,75	40	30 min.
n = 5	0,2	0,75	100	60 min.
n = 6	0,22	0,3	125	1 h 15
n = 7	0,4	0,75	50	40 min.



	HDD coniglio e. v. mg/kg	Dose tossica coniglio e. v. mg/kg	Respirazione artificiale	
			Dosi massime tollerate	Durata (10 dosi)
n = 3	0,67	0,85	> 150	1 h 30
n = 4	0,75	2	15	2 h 15
n = 5	1,25	7,8	4	
n = 6	1,2	4	> 50	7 h
n = 7	20	20		

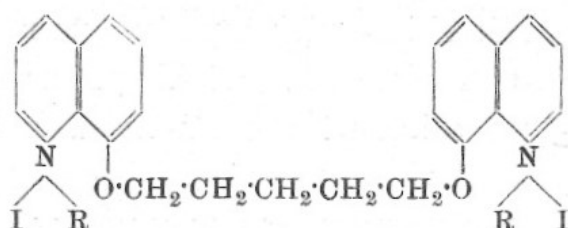
L'attività raggiunge il massimo quando la catena che unisce i due nuclei chinolinici è in C₅, nel caso degli eteri ossidi dell'8-ossichinolina,

per gli eteri della 10-ossichinolina si ha l'optimum con una catena lineare costituita da 7 atomi di carbonio.

Il radicale fissato all'azoto ha ugualmente importanza.

TABELLA VI.

PROPRIETÀ CURARIZZANTI DEI DERIVATI DI-CHINOLINICI
(Bovet, Courvoisier, Ducrot e Horclois)

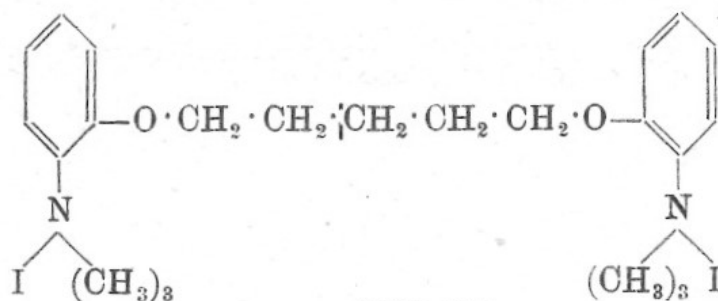


	HDD coniglio e. v. mg/kg	Dose tossica coniglio e. v. mg/kg	Respirazione artificiale	
			Dosi massime tollerate	Durata (10 dosi)
R = CH ₃	0,5	2	10	1 h 40
= C ₂ H ₅	0,2	0,75	100	1 h
= C ₃ H ₇	0,25	0,4	30	2 h 45
= C ₄ H ₉	0,65	2,5	15	1 h 40

Alcuni derivati con due nuclei iso-chinolinici sono ancora attivi ma poco interessanti per le loro proprietà ipotensive.

Derivati dell'amminofenolo. — Continuando le nostre ricerche abbiamo visto che prodotti ancor più semplici e senza nucleo chinolinico o isochinolinico avevano ancora la stessa attività.

Uno dei termini più interessanti di questo nuovo gruppo di sostanze è rappresentato dal diiodometilato di di-(dimetilammino-2-2'-fenossi)-1,5-pentano [3565 RP. (IV)] ⁽¹¹¹⁾. Esso è più attivo dei prodotti precedenti e in qualche specie e su qualche preparazione e più fortemente curarizzante della stessa d-tubocurarina.



IV. - 3565 RP

Dose curarizzante - (coniglio e. v.): 0,2 mg

(111) D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT e J. HORCLOIS, C. R. Ac. Sc. Paris 224, 1733 (1947).

Fig. 11. - Effetto dello ioduro di trimetilammonioetossibenzene (etere fenolico della colina) sulla trasmissione neuro-muscolare, i movimenti respiratori e la pressione arteriosa del cane. L'esperimento dimostra che il prodotto benchè paralizzante alle dosi di 10 e 20 mg/kg l'eccitabilità indiretta del muscolo gastrocnemio del cane, non può pertanto considerarsi come un sostituto del curaro e non può essere definito come un « veleno curarizzante » poichè l'azione sul muscolo striato è preceduta da effetti sulla pressione di tipo nicotinic (dopo 0,01 mg) da polipnea e da scosse muscolari (dopo 2 mg).

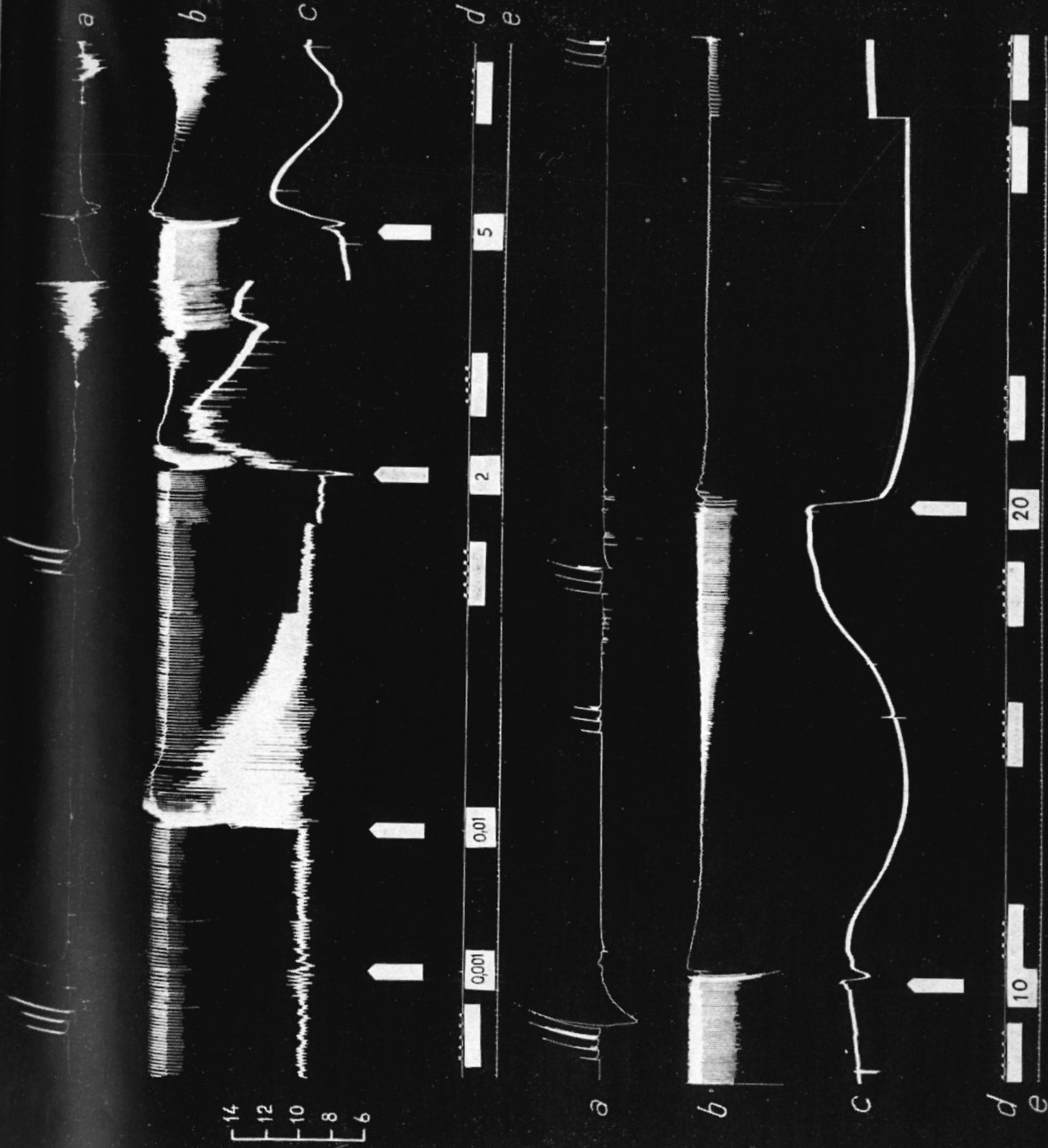
linea a: Contrazioni del muscolo gastrocnemio denudato, consecutive allo stimolo del nervo sciatico.

linea b: Movimenti respiratori; l'ematosi è assicurata durante la fase di paralisi muscolare completa da una corrente di ossigeno portata direttamente da una sonda al livello dei bronchi.

linea c: Pressione arteriosa.

linea d: Stimolo del nervo sciatico e iniezioni endovenose di ioduro di benzoilcolina a dosi progressivamente crescenti (mg/kg).

linea e: Tempo (10 secondi).



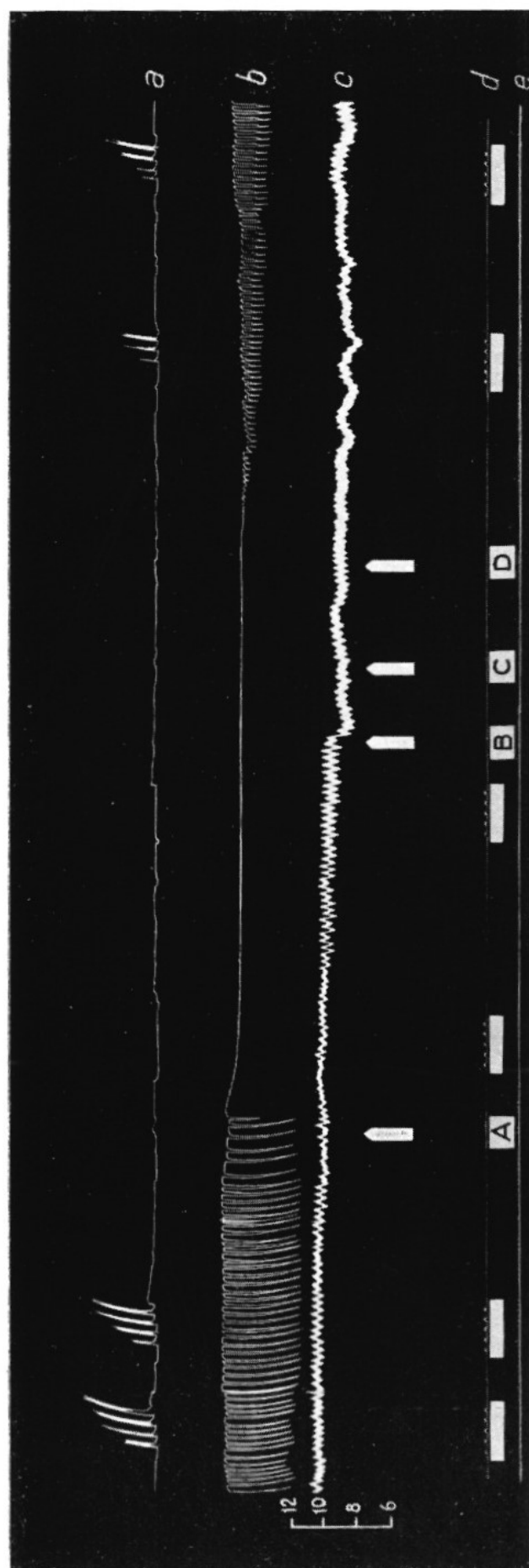
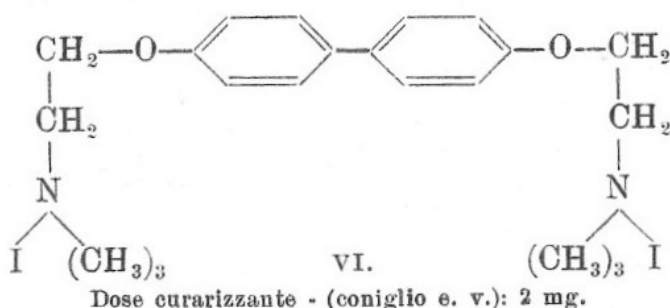
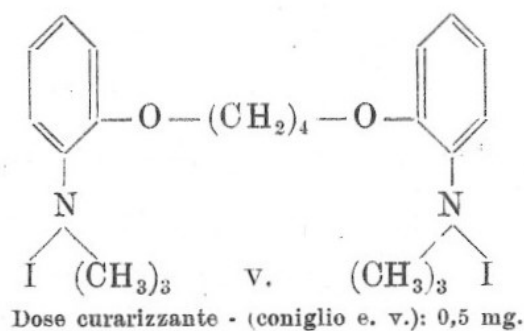


Fig. 12. - Azione curarizzante del triioduro del tri (trietilammonioetossi) I, 2, 3 benzen (2559F). Effetto sulla trasmissione neuromuscolare, i movimenti respiratori e la pressione arteriosa del cane.

L'esperimento viene condotto come nella figura precedente. Si osserva che la sparizione dell'eccitabilità neuro-muscolare non si accompagna ad alcun turbamento della pressione, anche dopo iniezione di dosi relativamente elevate. (A, iniezione endovena 2559 F, 2 mg/kg). In seguito sono state somministrate due dosi successive di eserina (C e D, endovena 0,5 mg/kg) all'animale preventivamente atropinizzato (B, endovena 1 mg/kg) ciò che provoca il ritorno normale dei movimenti respiratori e dell'eccitabilità muscolare che diversamente non sarebbero riapparsi che dopo parecchie ore.

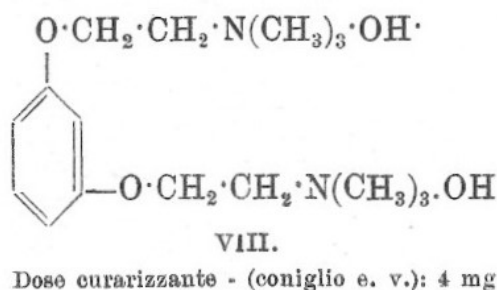
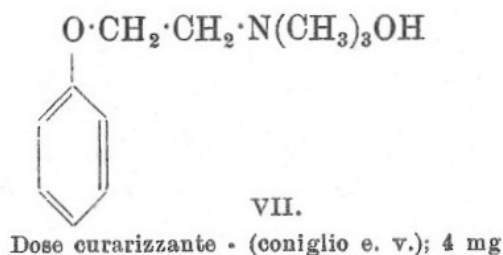
Eteri dei polifenoli. — A questo punto delle nostre ricerche noi ci siamo rivolti a esaminare con Depierre e De Lestrage ⁽¹¹²⁾ le proprietà di un terzo gruppo di curari di sintesi, gli eteri formati dalla colina e dagli aminoalcoli omologhi con i fenoli ed i polifenoli.

Per una curiosa coincidenza si trovano in qualcuno di essi (vi) le stesse funzioni chimiche e gli stessi radicali che nei prodotti precedenti (v).



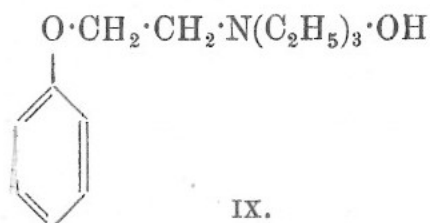
I vari derivati ci hanno dato dei risultati molto diversi ed abbiamo potuto constatare in alcuni di essi degli effetti analoghi a quelli della nicotina.

Nella serie delle coline, l'etere del monofenolo (vii) ed il dietero della resorcina (viii) curarizzano il coniglio alla dose di 4 mg/kg per via endovenosa.

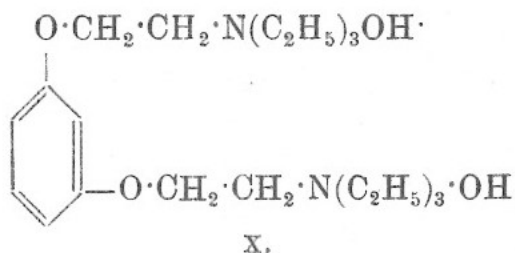


(112) D. BOVET, F. DEPIERRE e Y. DE LESTRANGE, C. R. Ac. Sc. Paris 225, 74 (1947).

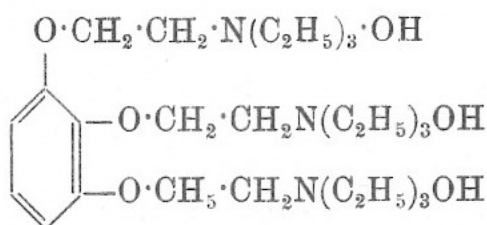
Gli eteri dell'idrato di β -idrossietiltriethylammonio (triethylcolina) sono particolarmente interessanti. In questa serie l'etere del fenolo (IX) è poco attivo, ma i dieteri della pirocatechina, della resorcina (X) e soprattutto il trietere del pirogallolo (2559 F, XI) provocano già a deboli dosi una intensa curarizzazione.



Dose curarizzante - (coniglio e. v.): 20 mg



Dose curarizzante - (coniglio e. v.): 1 mg

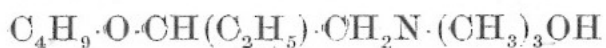


XI. 2559F, Flaxedil, 3697 RP, Sincurarina

Dose curarizzante - (coniglio e. v.): 0,5 mg

L'azione curarica delle ammine quaternarie, della colina e degli esteri della colina, ed in particolare dell'acetilcolina, è conosciuta da lunga data ⁽¹¹³⁾.

Studiando gli eteri-ossidi della colina appartenenti alla serie alifatica, Simonart ⁽¹¹⁴⁾ ha in particolare descritto gli effetti sulla conduzione neuro-muscolare della butirril- β -etilcolina.



In tutti questi diversi derivati, le proprietà curariche appaiono stret-

⁽¹¹³⁾ R. BOEHM, Arch. Exp. Path. 63, 117 (1910). Si consulteranno ugualmente su questo argomento le monografie seguenti: P. TRENDELENBURG in A. HEFFTER, Handb. d. exp. Pharmacol. I, 564 Berlin (1930); A. OSWALD, Chem. Konst. u. Physiol. Wirkung Berlin (1924); F. KULZ, Arch. Exp. Path. 98, 339 (1928); E. PFANKUCH in J. HOUBEN, Fortschr. d. Heilstoffchemie II Abt. I, 1042 Berlin (1930); H. R. ING, Physiol Rev. 16, 527 (1936), P. E. B. HOLMES, D. J. JENDEN e D. B. TAYLOR, Nature 159, 86 (1947).

⁽¹¹⁴⁾ A. SIMONART, J. Pharmacol. 6, 147 (1914).

TABELLA VII.

PROPRIETÀ CURARIZZANTI DELLA TUBOCURARINA E DEI DERIVATI CURARIZZANTI DI SINTESI

	Dose in g/kg			
	Tubocurarina	3565 RP	3381 RP	2559 F
Rana . . .	0,010	0,0025	0,0075	0,010
Coniglio. . .				
Dose curarizzante (sacco linfatico)				
Dose 50% tossica :				
Via endovenosa	0,00016	0,0003	0,00075	0,0006
Via sottocutanea	0,0005	0,0004	0,01	0,002
Dose « head drop »	0,00015	0,0002	0,00025	0,0005
Durata della curarizzazione dopo 10 dosi tossiche (sotto respirazione artificiale)	2 ore	3 ore	1 ora	2 ore 30'
Dose che paralizza la respirazione	0,0005	0,0002	0,0005- 0,002	0,0005
Effetti sulla pressione	ipotensivo	ipotensivo	ipotensivo	senza effetti sulla pressione
Effetti sulla colinesterasi	debolmente co- linesterasico	senza azione	anticolinesterasico	senza azione

tamente legate con le altre manifestazioni colinergiche, muscariniche e nicotiniche della molecola.

Invece negli eteri dei polifenoli studiati, gli effetti cardiovascolari si trovano considerevolmente attenuati.

Mentre l'etere del fenolo (VII), l'idrato di fenossitrimetilammonio provoca, come l'avevano notato Hunt e Renshaw ⁽¹¹⁵⁾, già alla dose di 0,1 mg/kg una ipertensione paragonabile a quella stessa della nicotina, il dietero della resorcina (VIII), che non era stato finora studiato, a dosi dell'ordine del milligrammo non ha che una debole azione eccitante sui gangli. E così anche, l'effetto cardiomodérateur ed ipotensivo dello ioduro di fenossietiltriethylammonio (IX) è notevolmente attenuato introducendo nella molecola una o due nuove funzioni ammoniche quaternarie.

Noi ci siamo più a lungo soffermati nello studio del triioduro di tri- β -triethylamminoetossi)-1,2,3-benzene (2559 F.) o Sincurarina (XI).

È un prodotto molto attivo sulla rana che immobilizza alla dose di 10 mg/kg; nel coniglio la dose tossica è di 0,6 mg/kg per via endovenosa e di 2 a 3 mg/kg per via sottocutanea; ha quindi una attività quattro volte meno intensa di quella della d-tubocurarina.

Iniettando il prodotto a un coniglio in respirazione artificiale, si può apprezzare il carattere elettivo dell'azione del prodotto sui muscoli volontari; la paralisi totale dura tre ore e mezzo dopo 7 mg; 6 ore dopo 35 mg; solo con 350 mg/kg, cioè con 500 volte la dose mortale, si arriva a uccidere in qualche ora un coniglio cui sia assicurata la respirazione con una pompa.

Diverse esperienze sono state eseguite sul cane cui era stata assicurata l'ematosi somministrando in continuazione l'ossigeno con una sonda fino ai bronchi. Il fatto più notevole è che l'iniezione rapida nel circolo di una dose di 2559 F. sufficiente a produrre una curarizzazione di più ore, non provoca alcuna variazione anche minima sul tracciato della pressione ⁽¹¹⁶⁾.

A questo riguardo, il prodotto di sintesi si trova ad essere molto superiore ai curari naturali. Si riconosce facilmente che la risposta del muscolo gastrocnemio messo a nudo, all'eccitazione elettrica del nervo sciatico, diminuisce e poi sparisce nello stesso tempo che si stabilisce la pa-

⁽¹¹⁵⁾ R. HUNT e R. R. RENSHAW, J. Pharmacol. 35, 99 (1929); 48, 105 (1933).

⁽¹¹⁶⁾ F. DEPIERRE, C. R. Ac. Sc. 225, 956 (1947), ha mostrato che si poteva mettere in parallelo l'assenza delle reazioni pressorie consecutive all'iniezione di 2559 F. con la scarsa affinità che mostra il prodotto verso i gangli vegetativi simpatici. Il rapporto tra la dose curarizzante e la dose che paralizza la trasmissione simpatica ganglionare che è di 1/5 per la tubocurarina non è che di 1/100 per il 2559 F. Il fatto che il prodotto non modifica i fenomeni di omeostasia è stato constatato da A. van den Oostende, Arch. Intern. Pharmac. 75, 419 (1948).

ralisi dei muscoli respiratori. L'iniezione di eserina (da 1 a 2 mg/kg per via endovenosa, al cane atropinizzato), o di prostigmina provoca un rapido ritorno dell'eccitabilità muscolare (figg. 8 e 9).

Il nostro studio sui curari di sintesi ci suggerisce qualche osservazione.

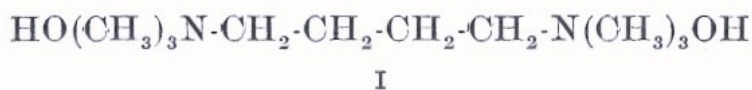
Avendo preso come punto di partenza la complessa struttura chimica della tubocurarina, per trasformazioni successive della molecola, siamo pervenuti a prodotti relativamente semplici, dotati di proprietà curariche.

Occorre notare che le molecole di tutti i derivati realmente curarizzanti da noi descritti, contengono due o più funzioni ammoniche quaternarie.

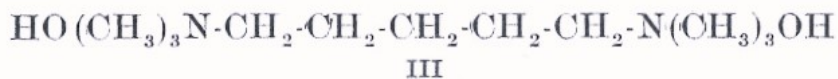
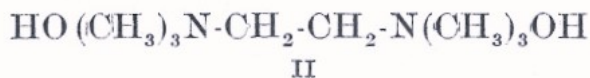
La scoperta dell'attività curarica degli idrati d'ammonio quaternari risale, come già lo abbiamo sottolineato, alla pubblicazione di Crum Brown nel 1868. Gli esempi riportati hanno nettamente stabilito che l'introduzione nella molecola di una seconda funzione ammonico quaternaria esalta l'attività sui ricettori dei muscoli striati, e attenua o sopprime gli effetti secondari e particolarmente gli effetti muscarinici o nicotinici della molecola, e apre quindi un largo avvenire alle ricerche sui curari di sintesi. Si è per la prima volta così riusciti a realizzare dei prodotti con azione egualmente o qualche volta più elettiva che quella dei costituenti dei curari naturali.

Bisogna ancora indicare che Willstätter e Heubner ⁽¹¹⁷⁾ hanno per i primi attirato l'attenzione sull'interesse presentato dalle basi aventi due ammine quaternarie nella molecola.

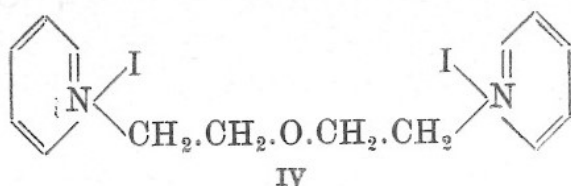
L'idrato di tetrametilene-di-trimetilammonio:



(I) alla dose di 60 mg/kg provoca sul coniglio una tipica paralisi seguita da un completo ristabilimento. Così Ackermann ha segnalato che l'idrato di etilen-di-trimetilammonio (II) agisce sulla rana alla dose di 200 mg (per animale), mentre che l'idrato di pentametilen-di-trimetilammonio (III) è curarizzante alla dose di 10 a 20 mg.



⁽¹¹⁷⁾ R. WILLSTÄTTER e W. HEUBNER, Ber. deutsch. Chem. Ges. 40, 3869 (1907); D. ACKERMANN, Münchn. med. Wochenschr. 68, 12 (1921), e anche il capitolo consacrato alle basi le cui molecole hanno due ammine quaternarie, di P. TRENDELENBURG in A. HEFFTER, Handb. d. exp. Pharmacol. 1, 564 Berlin (1923).



Più recentemente, Rohmann e Zietan ⁽¹¹⁸⁾ avevano iniziato nuove ricerche sullo stesso argomento preparando ed esaminando l'attività curarizzante dei derivati piridinici, ed osservato un certo rinforzamento dell'attività curarizzante della piridina; l'azione che resta molto poco intensa, si manifesta sulla rana ad una dose di circa 0,25 g/kg (iv).

Secondariamente è da sottolineare che tra i più interessanti curari si trovano sostanze che sono derivati della colina come lo è l'acetilcolina. Già nel campo dei veleni del sistema nervoso parasimpatico, Blankart ⁽¹¹⁹⁾ e poi Ing ⁽¹²⁰⁾ avevano mostrato che l'antagonismo acetilcolina-atropina riposava sull'esistenza di un piano comune nelle molecole, poichè gli esteri della colina divengono atropinici quanto più diventa pesante l'acido che salifica.

Sembra che sia lo stesso nel campo della trasmissione neuromuscolare. I nuovi curari di sintesi possono essere rappresentati come degli eteri pesanti e stabili aventi nella molecola più volte la catena della colina. In queste condizioni essi posseggono un antagonismo limitato alla muscolatura volontaria. Così si giustifica ancora la classificazione dei curari basata sull'antagonismo competitivo manifestato al livello dei recettori della muscolatura striata.

Per la loro struttura così vicina a quella degli altri farmaci colinergici gli eteri curarizzanti della colina e della trietilcolina costituiscono una dimostrazione supplementare dell'esistenza d'un fattore acetilcolinico nella trasmissione dell'influsso. In questo modo confermano l'ipotesi dimostratasi così feconda di Dale, Feldberg e Vogt.

I prodotti di sintesi che noi abbiamo qui descritti che sono i soli conosciuti attualmente ⁽¹²¹⁾, non rappresentano che il punto d'origine di un campo pieno di promesse al quale gli anni che verranno apporteranno senza alcun dubbio importanti sviluppi.

⁽¹¹⁸⁾ C. ROHMANN e K. ZIETAN, Ber deutsch. Chem. Ges. 71, 296 (1938).

⁽¹¹⁹⁾ A. BLANKART, Festschr. Emil Borell p. 284 Bâle Hoffmann La Roche (1936).

⁽¹²⁰⁾ H. R. ING, G. S. DAWES e J. WAJDA, J. Pharmacol. 85, 85 (1945).

⁽¹²¹⁾ In due note recenti R. B. BARLOW e H. R. ING, Nature 16, 718 (1948), e W. D. M. PATON e E. J. ZAIMIS, Nature 16, 718, hanno segnalato l'azione curarizzante intensa che manifestano i termini superiori della serie dei sali di polimetilene di(trialchilammonio) ed in particolare l'idrato di ottometilen-di-trimetilammonio e l'idrato di decametilen-di-trimetilammonio i cui effetti fisiologici si manifestano a dosi anche inferiori a quelle della tubocurarina.

Applicazione dei curari nell'anestesia chirurgica.

Abbiamo finora solo menzionato le recenti ricerche che hanno mostrato l'interesse pratico presentato dallo studio clinico dei curari. Esse costituiscono un vivo esempio degli sviluppi ai quali può condurre uno studio chimico e farmacodinamico accuratamente condotto, perchè non è esagerato dire che solo qualche anno dopo che la via è stata aperta da Griffith e Johnson nel 1942, l'impiego dei curari costituisce una rivoluzione nel domani dell'anestesia chirurgica.

Un grande numero di lavori antichi ricorda i tentativi realizzati col curaro in clinica. Humboldt segnala che gli indiani lo utilizzavano come stomacico per via orale. Brodie, poco dopo aver mostrato la possibilità di mantenere in vita con la respirazione artificiale gli animali intossicati dal curaro, avrebbe già nel 1811 suggerito la sua utilizzazione nel tetano; fu seguito da Sayres negli Stati Uniti, da Wells in Inghilterra, da Vella in Italia, e l'uso nel trattamento del tetano rimase molto comune per tutto l'ultimo secolo.

Il dizionario di medicina del Dechambre, comparso a Parigi nel 1880, consacra un lungo articolo agli effetti del curaro negli spasmi, la corea, e l'epilessia, del quale i trattati di terapia di questo secolo non fanno quasi menzione. Sembra che le attività così differenti dei diversi campioni come anche la mancanza di preparazioni di un reale valore terapeutico abbiano contribuito a far cadere in disuso l'impiego dei curari in queste varie affezioni.

Il periodo delle ricerche contemporanee comincia con Bremer ⁽¹²²⁾ e West ⁽¹²³⁾, che misero in evidenza l'azione del curaro sulla rigidità da decerebrazione e nella tetania.

West, in esperienze compiute sull'uomo, mostrò l'efficacia del curaro nelle paraplegie spastiche, la rigidità parkinsoniana e le causalgie, ma riconobbe nello stesso tempo la diversità degli effetti provocati sull'uomo dalle droghe complesse che egli somministrava.

Le sue esperienze furono riprese da Burmann, Bennett e Denhoff ⁽¹²⁴⁾.

Bennett introdusse l'uso del curaro per prevenire gli accidenti della

(122) F. BREMER, J. TITECA e L. VAN DER MEIREN, C. R. Soc. Biol. Paris 96, 704 (1927); F. BREMER e J. TITECA, C. R. Soc. Biol. Paris 97, 1407 (1927); F. BREMER, Arch. Surg. 18, 1464 (1929).

(123) R. WEST, Proc. Roy. Soc. Med. 25, 1107 (1932); 28, 556 (1935); LANCET, 228, 88 (1935).

(124) M. S. BURMAN, J. Bone & Joint Surg., 20, 754 (1938); Arch. Neurol. & Psychiatr. 41, 307 (1939); J. Pharmacol. 69, 143 (1940); A. E. BENNETT, J. Am. Med. Ass. 114, 322 (1940); E. DENHOFF e C. BRADLEY, New England J. Med. 226, 411 (1942).

shockterapia cardiazolica. Questo autore fu con West il primo a sperimentare in clinica l'azione della d-tubocurarina.

In una rivista molto completa sul curaro, Mc Intyre ⁽¹²⁵⁾ ha recentemente scritto come la possibilità data particolarmente dai lavori di Wintersteiner di utilizzare delle preparazioni di curaro di attività costante avesse rapidamente accresciuto il numero ed il significato delle ricerche cliniche. L'uso, sotto il nome di Intocostrin, di preparazioni di d-tubocurarina come coadiuvanti l'anestesia nello scopo di ottenere un rilasciamento più completo senza la necessità di ricorrere ad una narcosi più profonda, rappresenta un campo di applicazione di una importanza particolare.

Il primo lavoro su questa via è quello di Griffith e Johnson ⁽¹²⁶⁾ apparso nel 1942. In una serie di pubblicazioni, Griffith ha comunicato più di 300 osservazioni di cui la maggior parte si riferisce all'uso del curaro nel corso di interventi di chirurgia addominale. In questa via, e nell'utilizzazione del curaro in vista di facilitare l'intubazione endotracheale, Griffith fu seguito da numerosi sperimentatori, in particolare da Cullen ⁽¹²⁷⁾ che preconizzò l'associazione ciclopropano-curaro; Gray e Osborne, Brody, Watter e Knight ⁽¹²⁸⁾ ricorsero all'associazione pentotal-curaro, e Whitacre e Fischer ⁽¹²⁹⁾ all'associazione del curaro con gli anestetici locali.

All'utilizzazione del curaro in chirurgia addominale si aggiunse in seguito alle ricerche di Harroun e Hathaway ⁽¹³⁰⁾ l'impiego in chirurgia toracica che da allora si è rapidamente generalizzato.

Dal punto di vista farmacodinamico, l'uso del curaro in anestesia è perfettamente giustificato.

Il termine di anestesia, scrive Cole, era impiegato generalmente per designare l'abolizione del dolore, ma l'impiego tecnico della parola implica attualmente una immobilità ed un rilasciamento muscolare suscettibile di permettere i più difficili interventi chirurgici. Questo effetto è generalmente ottenuto con un'anestesia detta profonda, che rende necessaria nel sangue una concentrazione elevata in anestetico.

⁽¹²⁵⁾ A. R. MC INTYRE, Loc. cit. e anche Curare, Intocostrin, New York, Squibbs & Sons (1946).

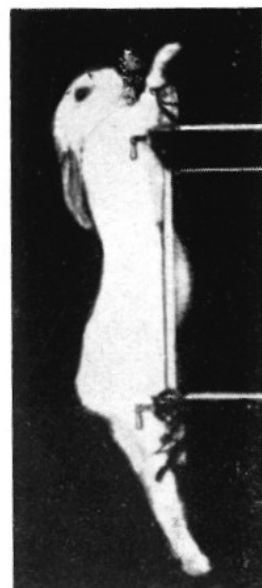
⁽¹²⁶⁾ H. R. GRIFFITH e G. E. JOHNSON, *Anesthesiology* 3, 418 (1942); H. R. GRIFFITH, *Lancet* 249, 74 (1945).

⁽¹²⁷⁾ S. C. CULLEN, *Surgery* 14, 261 (1943); *Anesthesiology* 5, 166 (1944); *South Med. J.* 38, 144 (1945).

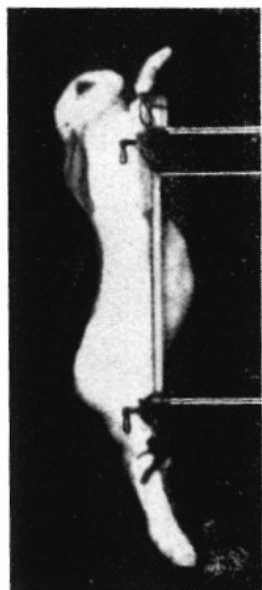
⁽¹²⁸⁾ T. C. GRAY e OSBORNE, *Lancet* 250, 464 (1946); J. BRODY, *Anesthesiology* 6, 381 (1945); L. WATTER, *Am. J. Surg* 65, 253 (1944).

⁽¹²⁹⁾ R. J. WHITACRE e A. J. FISHER, *Anesthesiology* 6, 124 (1945).

⁽¹³⁰⁾ P. HARROUN e H. R. HATHAWAY, *Surg. Gyn. & Obst* 82, 229 (1946).



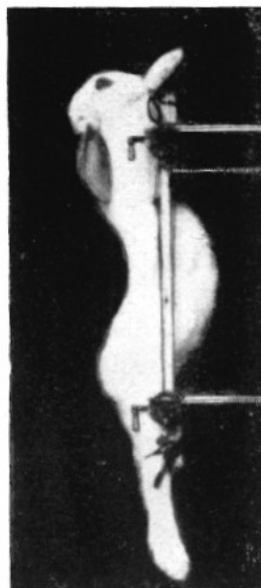
45 min.



15 min.



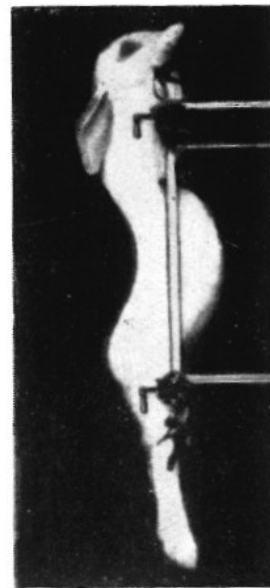
30 min.



1 heure



1 h. 30



2 heures



2 h. 30



3 heures

Fig. 13. - Rilasciamento della parete addominale per effetto del curaro. Nel coniglio il 2559F., a una dose che non affetta ancora la respirazione (2 mg/kg s. c.) provoca un rilasciamento muscolare che si traduce non soltanto con la reazione Head-drop, ma sull'insieme della muscolatura striata. Si può osservare in questa figura il rilasciamento della parete addominale. L'effetto, visibile dopo 15 minuti, raggiunge il massimo dopo un'ora e sparisce in tre ore circa.

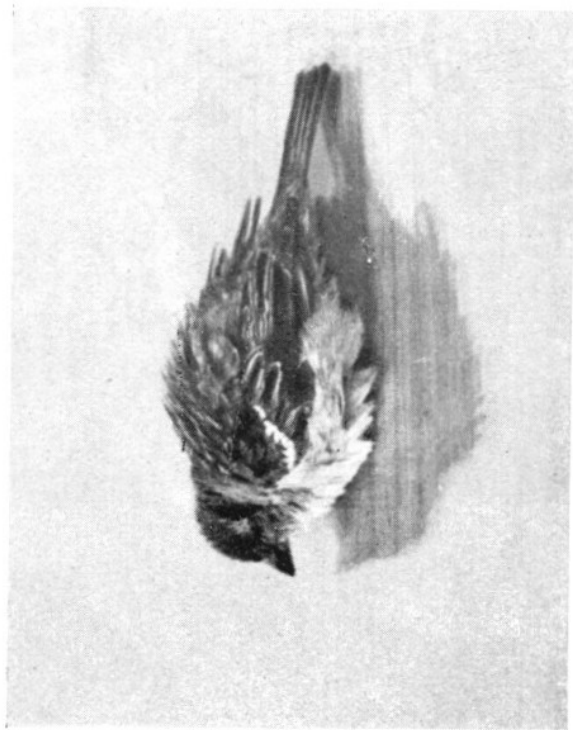
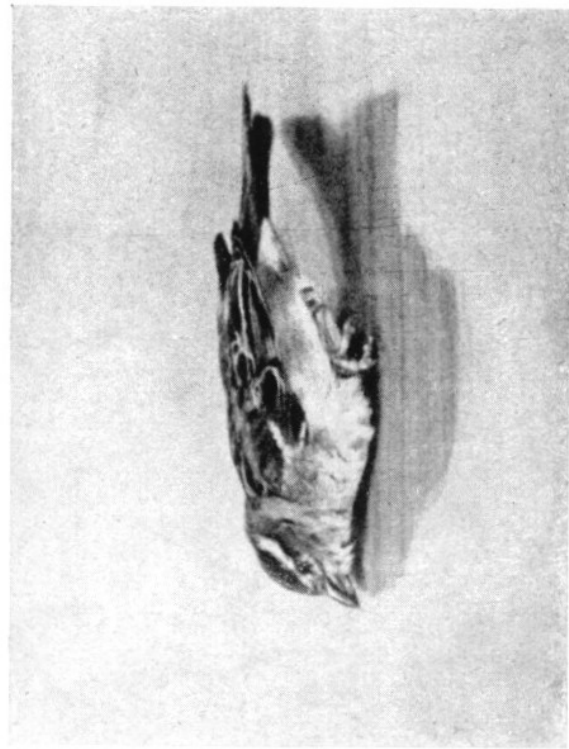
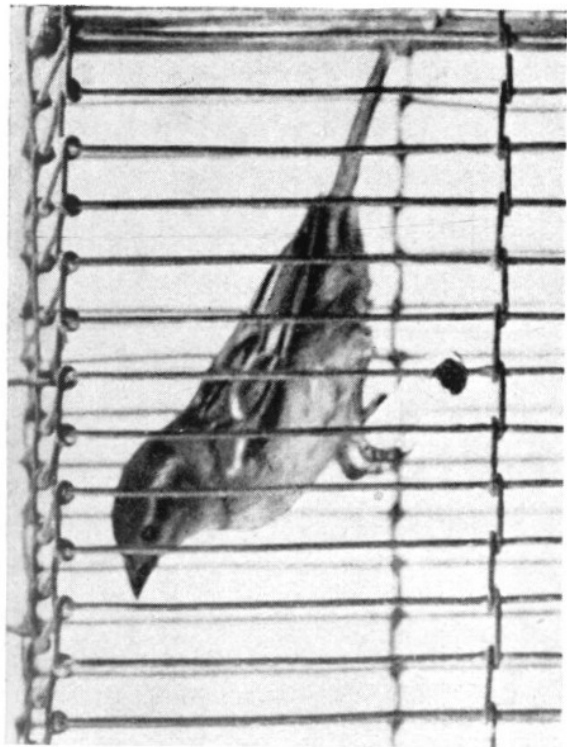


Fig. 14. - Azione del 2559F. Effetto dell'iniezione intramuscolare di una dose di 2 mg/kg. Si può seguire facilmente le diverse fasi dell'intossicazione: turbamento del volo, turbamento dell'andamento, poi impossibilità di mantenersi su un sostegno e rilasciamento muscolare completo.

Lo shock che ne risulta è lungi dall'essere inoffensivo; rappresenta spesso, secondo gli autori americani, un pericolo molto superiore a quello dello stesso shock operatorio.

E' invero da riconoscere che sull'animale, ed a più forte ragione sull'uomo, la dose di anestetico che deve essere somministrata per ottenere una anestesia chirurgica, rappresenta quasi la metà della dose tossica.

Se si paragona questo piccolo « margine di sicurezza » al margine generalmente considerevole e quasi sempre superiore al 90% proprio dell'impiego degli altri mezzi terapeutici chimici, se si tiene conto del fatto che la tossicità propria dell'anestetico si aggiunge allo choc rappresentato dall'intervento chirurgico, se si aggiunge infine che i mezzi di cui disponiamo per scongiurare gli accidenti della narcosi sono notevolmente poco efficaci, si apprezzerà l'interesse di un metodo che permette di diminuire la dose necessaria di anestetico.

Dai dati clinici di Adams ⁽¹³¹⁾ risulta che l'associazione intocostrin-anestetico permette di diminuire di almeno il 50% la quantità di etere o pentotal necessaria all'intervento chirurgico.

La via aperta con l'impiego dei curari è quindi a questo riguardo già piena di promesse.

Sembra certo che, in questo domani della farmacoterapia, i prodotti sintetici sono chiamati ad avere notevole importanza. Il loro studio metterà nelle mani degli anestesisti sostanze dotate di effetti distinti sui differenti tipi di muscoli striati, permettendo così le applicazioni più adeguate ai casi particolari rappresentati dalla chirurgia addominale, dalla chirurgia toracica e da quella degli arti.

⁽¹³¹⁾ R. C. ADAMS, Surg. Clinics North America, Mayo Clinics North America, Mayo Clinic Number 25, 735 (1945).