

Volume 9  
Numero 6

Mobile B75/19

Anno 1954

255

27

~~20~~

# SIMPOSIO SUI GANGLIOPLEGICI

Il simposio si è svolto il 6 Novembre 1954 a Milano organizzato dalla Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche

Redattori: W. Montorsi e P. Pietri - Via F. Sforza, 35 (Istituto di Patologia Chirurgica) - Milano  
Stampato nel 1954 dalla Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche  
Spedizione in abbonamento postale Gruppo IV

## NORME PER I COLLABORATORI

La collaborazione è riservata ai soci della Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche (eccezionalmente ai non soci), che abbiano comunicato il proprio lavoro in una delle adunanze scientifiche della Società.

I lavori dovranno essere inediti e pervenire alla Presidenza dattiloscritti all'atto stesso della comunicazione.

Ogni lavoro deve essere corredato alla fine da un breve riassunto in italiano e in inglese.

La bibliografia dovrà essere riportata al termine di ogni lavoro in ordine alfabetico e per uno stesso Autore in ordine di data. Le abbreviazioni dovranno essere quelle normalmente in uso (cfr. Quarterly Cumulative Index Medicus), e cioè al cognome dell'Autore citato seguirà la prima lettera del prenome o dei prenomi, l'esatta indicazione della rivista in cui il lavoro è pubblicato, l'anno di pubblicazione, il numero del volume, la pagina iniziale.

Esempio: LEHMAN A. J.: Journ. of Pharm. a. exper. Ther., 1939, 65, 235.

Per le Monografie si seguirà questo schema:

BRACCI U. e PEZZUOLI G. "Gli spostamenti dell'uretere.", — Salpietra Ed. Firenze, 1949.

Le bozze dovranno essere restituite alla Tipografia entro 2 giorni dal ricevimento: in caso di ritardo provvederà alla correzione direttamente la redazione.

Sono a disposizione gratuita dei Soci tre pagine del Bollettino per ogni lavoro originale e 25 estratti. Sono a carico dell'Autore le pagine in più delle 3 gratuite in ragione di L. 2.300 la pagina per le prime due dopo le 3 gratuite e di L. 4.000 la pagina per le altre, i clichés, le tavole extra, gli estratti in più dei 25 gratuiti e le copertine dei primi 25 estratti.

Gli autori verseranno direttamente alla Tipografia il saldo della relativa fattura.

Il costo degli estratti, resi franco Milano, sarà computato come segue:

N. pagine	C O P I E				
	(Prezzi comprensivi di copertina)				
	25	50	100	150	200
fino a 4	3.100	3.400	4.100	4.900	5.600
da 5 a 8	3.800	4.200	5.000	5.800	6.600
da 9 a 12	5.300	5.900	7.000	8.200	9.300
da 13 a 16	6.300	6.900	8.100	9.300	10.500
Per le copertine, in caso di ordinazione dei soli 25 estratti gratuiti . . . . . L. 1300					
Per le copertine dei 25 estratti gratuiti, se il to- tale degli estratti ordinati supera i primi 25 L. 300					

Di norma gli Estratti saranno preparati non appena ultimata la stampa del fascicolo nel quale viene pubblicato il lavoro. Qualora l'Autore desiderasse gli Estratti anticipatamente, i prezzi saranno maggiorati del 30%.

La Tipografia darà corso alla stampa degli Estratti solo se l'Autore ritornerà compilato e firmato il foglio allegato alla bozza di stampa unitamente alla stessa.

4

# Atti della Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche

Presidente: L. Villa

Vice-Presidenti:

G. Oselladore, F. Perussia, R. Scalabrino

Consiglieri:

C. Bartorelli	G. Pezzuoli
P. L. Cova	L. Pietrantoni
G. Daddi	C. Sirtori
S. Donati	E. Trabucchi

Segretario: W. Montorsi

Membri d'onore

A. C. Bruni (Italia)	P. Rijlant (Belgio)
D. Cesa Bianchi (Italia)	P. Rondoni (Italia)
R. Fontaine (Francia)	P. Santy (Francia)
C. Heymans (Belgio)	H. Selye (Canada)
P. Mallet-Guy (Francia)	L. Zoia (Italia)

Volume 9

Simposio sui Ganglioplegici

Milano

Redattori: W. Montorsi e P. Pietri

**Printed in Italy**  
**Con i tipi della Stamperia Cesare Tamburini in Milano**

**Atti**  
della  
**Società Lombarda**  
di  
**Scienze Mediche e Biologiche**

VOL. 9

SIMPOSIO SUI GANGLIOPLEGICI

N. 6

---

**Parole introduttive del Presidente**

*Cari Colleghi,*

*il concetto informatore di questo convegno è certamente chiaro a tutti ed è evidente nel programma stesso. Nel quale, da una impostazione dottrinale ampia e completa dal punto di vista farmacologico, si passa mano mano verso le applicazioni di uso terapeutico delle sostanze dette ganglioplegiche: nella tecnica dell'anestesia, nella terapia medica e in quella chirurgica. Direi che si realizza, così, felicemente il concetto contenuto in quel monito che un grandissimo ricercatore e grandissimo pensatore ha posto come condizione indispensabile di ordine e di progresso delle nostre scienze, quando ha scritto nel lontano 1874 queste parole: « Les faits physiologiques des laboratoires se pressent maintenant en si grande quantité, qu'ils menaceraient d'encombrer la science médicale et de l'obscurcir, si l'on ne recherchait les lois qui les rattachent aux faits cliniques, et si l'on n'essayait de tracer ainsi les premiers linéaments de la médecine expérimentale ».*

*La superiore esigenza di un incontro e di una sintesi dei dati della sperimentazione e di quelli della clinica, troppo spesso smarrita o non sentita, trovava nella mente di quel sommo una lucida consapevolezza precorritrice dei tempi, che è di conforto per noi rievocare e confermare con piena convinzione. Ma il fascino di un ricongiungimento, anzi di una continuità di pensiero con l'epoca dei primi grandi successi della Medicina si fa ancor più intenso, se Vi ricordo che l'autore di quelle parole è Claude Bernard, il primo studioso metodico dell'azione paralizzante del curaro e indagatore acuto dei fenomeni dell'anestesia; se Vi ricordo, ancora, che quelle parole sono tolte proprio dall'avant-propos di quel magnifico volume di lezioni, ancor oggi ricco di attrazione, che si intitola « Anestetici e Asfissia », nel quale si rintracciano idee e osservazioni che sono l'anticipazione di problemi che la Medicina d'oggi dibatte e risolve. Vi si trova cenno tra l'altro anche dell'effetto anestetico del freddo, sia pure in un senso più semplice ed elementare di quello odierno.*

*Sotto l'auspicio di questa bella continuità di pensiero scientifico si svolge oggi il nostro Convegno, nel quale armonicamente si fondono alte e specifiche competenze rivolte alla opportunità di recare non soltanto il contributo di fatti nuovi, ma anche l'ordine e la chiarificazione delle conoscenze acquisite, al fine di una sintesi proficua e soddisfacente.*

*Mi è grato porgere il primo saluto e ringraziamento alla insigne ricercatrice signora Zaimis, alla quale va riconosciuto il grande merito di avere dischiuso un orizzonte nuovo coi primi suoi studi, pubblicati col Paton nel 1948 e '49, su quelle sostanze ad azione curarosimile, cui diede il nome comprensivo di metonii, studi subito seguiti da una vasta scia di ricerche in numerosi ambienti di lavoro, dei quali abbiamo qui, rappresentanti autorevoli e graditissimi ospiti nostri, i signori Bein, Rosenheim, Hale-Enderby, ai quali pure esprimo un caldo ringraziamento per aver accolto il nostro invito ad illuminarci con la loro profonda dottrina sul complesso tema odierno.*

*Le relazioni degli oratori italiani ci riconducono nel grembo della nostra Società, la quale per merito loro dimostra anche in questa occasione la propria vitalità e la pronta aderenza a problemi di alta importanza ed attualità, nei quali realizza un felice accostamento della Medicina sperimentale nel senso di Claude Bernard con la Medicina terapeutica secondo il più avanzato e moderno ardimento. Anche ai nostri Soci valentissimi il mio e nostro più vivo e cordiale grazie.*

## Action pharmacodynamique des substances ganglioplegiques

J. ZAIMIS

*Royal Free Hospital School of Medicine, London.*

Au cours de ces dernières années la pharmacologie de la synapse ganglionnaire a soulevé un grand intérêt de la part des pharmacologistes et des cliniciens. Cette synapse ganglionnaire est une caractéristique du système végétatif centrifuge. Les ganglions sont des centres de distribution où le neurone préganglionnaire dont l'origine se trouve dans l'axe cérébro-spinal fait synapse avec une ou de nombreuses fibres postganglionnaires. Toutes les fibres préganglionnaires sont des neurones cholinergiques puisque l'arrivée d'un influx nerveux aux terminaisons de la fibre préganglionnaire est suivie de la libération d'acétylcholine (Fig. 1). L'acétylcholine, ainsi libérée, a une action puissante et instantanée produisant une dépolarisation des cellules ganglionnaires. Cette dépolarisation se traduit par l'apparition d'influx nerveux que l'on peut recueillir sur le trajet de la fibre postganglionnaire sous la forme d'une succession de décharges électriques et dont il est possible d'enregistrer les effets mécaniques et sécréteurs sur les organes efférents. Mais l'acétylcholine n'a qu'une existence éphémère à la synapse ganglionnaire; elle est hydrolysée par les cholinestérases. La libération de l'acétylcholine et son hydrolyse sont très rapides, ce qui fait que la dépolarisation des cellules ganglionnaires est complète en l'espace de quelques millièmes de seconde. Le ganglion est immédiatement prêt à transmettre une nouvelle excitation. Au contraire si la destruction normale ne se produit pas, il y a accumulation d'acétylcholine et la dépolarisation est prolongée. Pendant cette période d'inexcitabilité électrique des cellules ganglionnaires la transmission du neurone préganglionnaire au neurone postganglionnaire est interrompue.

On peut donc conclure que l'action de l'acétylcholine est double: elle peut stimuler les cellules ganglionnaires; elle peut bloquer la transmission ganglionnaire.

### *Mode d'action des ganglioplegiques*

Comme l'acétylcholine est le médiateur chimique de la transmission ganglionnaire, toute condition qui affecterait cette transmission doit être interprétée en termes d'acétylcholine. D'après ce principe il y aurait plusieurs manières (Fig. 2) de produire un blocage de la transmission ganglionnaire.

Une substance peut bloquer la transmission ganglionnaire par une action identique à celle de l'acétylcholine; ce qui revient à dire par une dépolarisation durable des cellules ganglionnaires. Pendant cette phase d'inexcitabilité électrique des cellules ganglionnaires la transmission du neurone préganglionnaire au neurone postganglionnaire est interrompue. Dans ce cas le blocage est précédé d'une phase d'excitation qui provoque une série de manifestations portant sur les systèmes circulatoire, digestif, respiratoire, sécréteur, oculomoteur, pilomoteur, qui sont la conséquence de la stimulation simultanée de l'ensemble des mécanismes régulateurs végétatifs sympathiques et parasymphatiques. Parmi ces substances les mieux connues sont le tétraméthylammonium et la nicotine.

Au contraire il y a des substances qui élèvent le seuil de la cellule réceptrice vis-à-vis de l'acétylcholine: dans ce cas c'est par un mécanisme de compétition qu'elles produisent la paralysie ganglionnaire. D'après cette hypothèse une telle substance se fixe sur les récepteurs normalement occupés par l'acétylcholine au cours de la transmis-



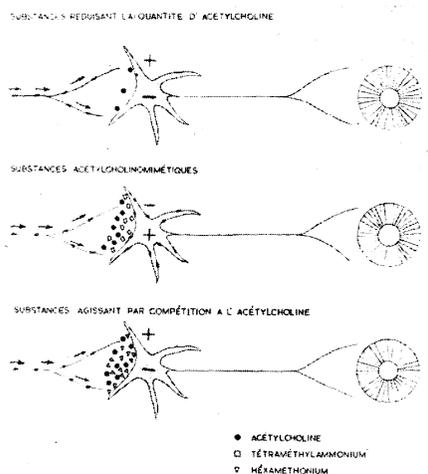


Fig. 2 - Représentation schématique des différents modes de blocage ganglionnaire.

sans excitation préalable. Par exemple, la paralysie ganglionnaire produite par le tétraéthylammonium, substance agissant par compétition avec l'acétylcholine, n'est jamais précédée par une stimulation. Au contraire, le blocage produit par la nicotine, substance dépolarisante, est toujours précédé par une phase d'excitation violente.

Deuxièmement, la substance ne doit avoir aucun effet sur la quantité d'acétylcholine libérée par les terminaisons préganglionnaires. Ceci peut se démontrer par des expériences de perfusion du ganglion cervical supérieur avec dosage de l'acétylcholine dans le liquide effluent. La stimulation du sympathique cervical provoque un débit d'acétylcholine identique avant et après l'injection d'hexaméthonium, d'une dose suffisante pour annuler tout effet de l'excitation sur la membrane nictitante.

Troisièmement, elle doit laisser intacte la conduction dans les fibres postganglionnaires et les effecteurs du système autonome. Dans ce cas la stimulation des fibres préganglionnaires devient inefficace tandis que la stimulation des fibres postganglionnaires produit les mêmes résultats qu'auparavant.

Quatrièmement, elle doit être dépourvue de toute action muscarinique, et curarisante

et ne pas provoquer de libération d'histamine.

L'hexaméthonium, le pendiomide et le pentapyrrolidinium ont une grande spécificité qui est aidée par le fait qu'elles sont des molécules quaternaires. Par ce fait elles ne peuvent pas franchir la barrière du plexus choroid et circuler dans le liquide céphalorachidien. La figure suivante (Fig. 3 \*) montre les résultats obtenus par le Professeur Paton (1954). Malgré le pourcentage élevé d'hexaméthonium dans le plasma sanguin ils ont retrouvé très peu d'hexaméthonium dans le liquide céphalo-rachidien. C'est la raison évidente pour laquelle ces substances quaternaires sont sans action sur le système nerveux central, par opposition aux substances que le Dr. Bovet et ses collaborateurs (3) ont nommées des « gangliopégiques centraux » qui sont des amines tertiaires pénétrant dans le liquide céphalo-rachidien.

#### *Facteurs susceptibles de modifier la réponse aux gangliopégiques*

L'action d'un gangliopégique peut varier dans son intensité d'un sujet à un autre ou

(\*) L'auteur tient à remercier les éditeurs de « Lectures on the Scientific Basis of Medicine » qui l'ont autorisé à reproduire la figure N° 3.

d'une préparation à une autre. Parmi les facteurs susceptibles de modifier la réponse aux ganglioplégiques il faut noter: *l'activité ganglionnaire*. Un point important dans la pharmacologie des ganglioplégiques réside dans le fait qu'un ganglion est d'autant plus sensible à leur action qu'il est plus actif. En conséquence la même dose peut produire des résultats variables. Ces variations sont faciles à mettre en évidence, de différentes manières. Ainsi, avec la pression artérielle du chat, plus la pression est élevée plus l'abaissement tensionnel est important et inversement. Les expériences sur la membrane nictitante du chat nous montrent facilement aussi que le degré de blocage obtenu dépend de la fréquence des stimuli répétitifs appliqués sur le tronc préganglionnaire; plus la fréquence est élevée plus le blocage est prononcé. L'expérience suivante nous montre cette relation d'une autre façon. Avant l'administration d'un ganglioplégique la contraction de la membrane nictitante en ré-

ponse à des stimuli répétitifs, appliqués sur le tronc préganglionnaire, est bien soutenue. Après une dose modérée d'hexamethonium la contraction initiale est assez forte mais après quelques minutes elle diminue progressivement. On observe le même résultat sur des malades traités par des substances ganglioplégiques. C'est un fait connu, qu'un malade sous l'influence d'un ganglioplégique est capable, pendant quelques minutes, de lire facilement, mais cette augmentation d'activité demandée à ses ganglions conduit vite à un blocage qui a pour résultat de troubler son accommodation. Cette relation entre l'activité d'un ganglion et sa sensibilité aux ganglioplégiques est très importante au point de vue clinique. Il s'ensuit que les ganglions soumis à la plus intense activité sont les plus faciles à bloquer.

Un autre facteur susceptible de modifier la réponse aux ganglioplégiques c'est la *variation de sensibilité* des ganglions autonomes. Les données pharmacologiques ont

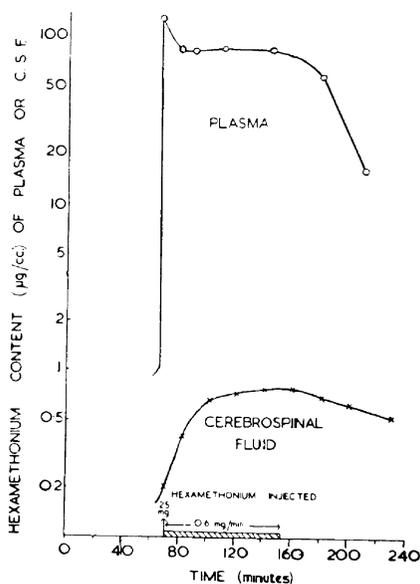


Fig. 3 - Graphique montrant le pourcentage d'hexaméthonium contenu dans le plasma sanguine et dans le liquide céphalo-rachidien d'un chat pendant l'administration intraveineuse des doses répétées d'hexaméthonium. (D'après Paton, 1954).

démontré que la sensibilité varie suivant les ganglions. Par exemple, avec l'hexaméthonium, chez le chat, il est beaucoup plus facile de supprimer la sécrétion de la glande salivaire produite par stimulation de la corde du tympan que de supprimer la contraction de la membrane nictitante provoquée par l'excitation du sympathique. Cette différence de sensibilité peut également s'observer chez des sujets normaux. Par exemple, chez certains la tension artérielle est affectée bien avant l'accommodation. Chez d'autres c'est l'inverse et la paralysie de l'accommodation se manifeste la première.

Il n'y a pas de doute que nous les pharmacologistes nous apprécions beaucoup des substances dont le mode d'action peut être bien étudié et analysé. Et nous sommes très contents quand nous mettons des substances dont le mode d'action est bien déterminé entre les mains des cliniciens. Mais le moment vient où on se demande: est-ce que la spécificité est vraiment si importante au point de vue clinique? Je me suis souvent posée cette question en lisant les résultats cliniques obtenus avec l'arfonad (8). Cette substance a un succès remarqué dans la chirurgie et elle est décrite comme un ganglioplégique de courte durée. Mais nous les pharmacologistes nous supposons que l'abaissement de la pression sanguine de cour-

te durée produite par l'arfonad est probablement due à la libération de l'histamine et non à son action ganglionnaire; et en même temps nous savons que cette substance a une toxicité assez prononcée. Si j'avais à juger cette substance uniquement par les résultats chez l'animal je la rejetterais presque certainement. Ceci montre une fois de plus que le jugement final de la valeur d'une substance en thérapeutique ne peut s'obtenir que par une collaboration étroite et prudente entre les pharmacologistes et les cliniciens.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1) BEIN H. J. e MEIER R.: Schweiz. Med. Wschr. 1951, 81, 446. — 2) HARVEY A. M.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 1939, 65, 223. — 3) LONGO V. G., von BERGER G. P. e BOVET D.: J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1954, 111, 349. — 4) MASON A. A., e PELMORE J. F.: Brit. Med. J., 1953, i, 250. — 5) PATON W. D. M.: Scientific Basis of Medicine, 1954, II, 139. — 6) PATON W. D. M. e THOMPSON J. W.: Brit. Med. J., 1953, i, 991. — 7) PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J.: Pharmacol. Rev., 1952, 4, 219. — 8) RANDALL O. L., PETERSON W. G. e LEHMANN G.: J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1949, 97, 48. — 9) SMIRK F. H.: Lancet, 1953, i, 457. — 10) WIEN R.: J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1954, 110, 53. — 11) WIEN R. e MASON D. F. J.: Lancet, 1953, i, 454. — 12) ZAIMIS E. J.: Brit. J. Pharmacol., 1950, 5, 424.

## Analogia d'azione di sostanze a diverso punto d'attacco sul sistema neurovegetativo

H. J. BEIN

*Dai Laboratori farmacologici della Ciba di Basilea, diretti dal Prof. R. Meier*

La posizione chiave che la medicina moderna attribuisce al sistema nervoso autonomo ha dato in questi ultimi anni nuovo impulso alla elaborazione di sostanze dotate di azione specifica. I loro effetti sui recettori autonomi sono però spesso molto simili, cosicchè solo mediante una analisi approfondita si può giungere a quell'esatta classificazione che ne permette l'impiego terapeutico razionale.

In questa breve relazione cercheremo di fare l'analisi farmacologica di sostanze che inibiscono determinate funzioni del SN autonomo e che presentano interesse, sia dal lato sperimentale che clinico. Non essendo possibile illustrare tutto il complesso quadro dell'azione farmacologica di queste sostanze, ci dovremo limitare ad alcuni test che sembrano tipici e soprattutto cercheremo di mettere in luce gli elementi caratteristici di ogni singola azione.

A priori si potrebbe supporre che tutte le sostanze che inibiscono l'azione effettrice del SN autonomo possiedono il medesimo tipo di azione farmacologica, se inibiscono allo stesso modo le vie efferenti del sistema. Ciò nonostante si ha l'impressione che le sostanze inibitrici del SN autonomo che agiscono su distretti diversi della sua organizzazione, siano farmacologicamente e terapeuticamente diverse. Ciò può dipendere quindi, sia dalla diversità di « localizzazione » degli effetti nello « spettro degli effettori terminali », sia dal fatto che i meccanismi di attacco periferici, gangliari o altri rappresentano dei « tipi di azione » fondamentalmente diversi (13). Ci sono naturalmente anche altre possibilità di variazione, però per il problema suaccennato sembra di particolare interesse esaminare quali componenti dell'azione siano più elettivamente responsa-

bili dei tipici effetti dei gruppi di sostanze dotate di azione sul SN autonomo. All'uopo è necessario differenziare esattamente l'azione nello spettro effetto-re, specialmente quella a punto di attacco sulla via centrifuga. Per non oltrepassare i limiti imposti a questa relazione rinunceremo all'analisi dell'azione farmacologica sui recettori afferenti, per quanto tra le sostanze che ci interessano, i ganglioplegici bloccino specificamente determinati recettori afferenti e noi già da tempo riteniamo che si tratti qui di una componente importante dell'azione farmacologica (4, 5).

A titolo comparativo accenneremo ad alcune sostanze che pur non avendo punti di attacco periferico analogo, presentano formali analogie di effetto e ne rileveremo le differenze nella loro azione globale.

Le terminazioni nervose del sistema simpatico mettono in libertà la « simpatina » (adrenalina, noradrenalina o un miscuglio di entrambe), quelle del sistema parasimpatico secernono acetilcolina (Ac.). Si suppone che queste sostanze intermedie trasportino lo stimolo dalla terminazione nervosa all'organo effetto-re. I simpaticolitici inibiscono il segmento periferico del simpatico, diminuendo o alterando la reattività degli organi effettori alla simpatina. Appartengono a questo gruppo gli alcaloidi della segale cornuta, i derivati del benzodiossano di Fourneau e Bovet, quelli dell'imidazolina come il Prisco e il Regitin ecc. Parasimpaticolitici si dicono quelle sostanze che inibiscono nelle terminazioni nervose l'azione muscarino-simile dell'Ac. I ganglioplegici inibiscono la componente nicotinosimile dell'azione dell'Ac. nelle sinapsi gangliari autonome. Così il significato dei termini « simpaticolitico » e « parasimpaticolitico » viene ad essere ristretto nei suoi veri limiti, perchè non tutte le sostanze che diminuiscono in qualche modo l'attività del

Ringrazio il dott. Berner che ne ha curato la traduzione in lingua italiana.

	Stimolo pregangliare (gatto) Ganglio cervicale superiore	Stimolo postgangliare (gatto)	Vago cervicale efferente (gatto)	Caduta della pressione arteriosa dopo acetilcolina iv (gatto)	Acetilcolina (intestino tenue isolato del coniglio)	Adrenalina (vescicola seminale isolata della cavia)	Istamina (intestino tenue isolato della cavia)	BaCl <sub>2</sub> (intestino tenue isolato del coniglio)
Ganglioplegici	$10^{-7}$	∅	$10^{-7}$	∅	$10^{-3}$ ∅	$10^{-3}$ ∅	$10^{-3}$ ∅	$10^{-3}$ ∅
Atropina	$2 \times 10^{-6}$	∅	$3 \times 10^{-9}$	$3 \times 10^{-9}$	$7 \times 10^{-9}$	$6 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-6}$	$5 \times 10^{-4}$
Antrenil	$3 \times 10^{-6}$	∅	$10^{-9}$	$10^{-9}$	$6 \times 10^{-9}$	$10^{-3}$	$10^{-5}$	$5 \times 10^{-4}$
Bantina	$2 \times 10^{-6}$	∅	$4 \times 10^{-8}$	$4 \times 10^{-8}$	$3 \times 10^{-8}$	$10^{-5}$ ∅	$10^{-5}$	$3 \times 10^{-5}$
Regitina	$3 \times 10^{-6}$	$3 \times 10^{-6}$	∅	∅	$10^{-5}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$3 \times 10^{-5}$
Apresolina	∅	∅	∅	∅	$10^{-5}$ ∅	$10^{-4}$	$3 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-4}$
Serpasil	∅	∅	∅	∅	$3 \times 10^{-7}$	$5 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-7}$
Cloropromazina	∅	∅	$10^{-6}$	∅	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$3 \times 10^{-6}$

TAB. 1: Analisi farmacologica quantitativa. Le cifre indicano le concentrazioni attive in mg/cm<sup>3</sup>. 1 kg (peso dell'animale) corrisponde ad 1 litro di soluzione bagno per gli organi isolati.  
∅ = effetto nullo.

simpatico o del parasimpatico vengono considerate come appartenenti al gruppo dei simpaticolitici o dei parasimpaticolitici.

Per illustrare i suaccennati tipi di azione farmacologica abbiamo scelto sostanze che presentano l'azione che ci interessa in grado spiccato. Ci limitiamo a questi prototipi che sono stati sottoposti ad indagini comparative particolarmente approfondite nei nostri laboratori e i cui risultati hanno il vantaggio di essere stati ottenuti con metodica uniforme. Come rappresentante dei ganglioplegici abbiamo scelto il Pendiomid<sup>(1)</sup> (4) che si comporta nei test di cui parleremo nello stesso modo dell'esametoniolo molto studiato specialmente nei Paesi anglo-sassoni. Il gruppo dei parasimpaticolitici sarà rappresentato dall'atropina, la Bantina<sup>(2)</sup> (6) e l'Antrenil

<sup>(3)</sup> (6), i simpaticolitici da un derivato dell'imidazolina, il Regitin<sup>(4)</sup> (9).

Per analizzare l'azione ganglioplegica sul sistema simpatico si può da una parte esaminare direttamente, con metodi elettrofisiologici, la trasmissione gangliare in un ganglio qualsiasi, p. es. nel ganglio cervicale superiore del gatto dopo iniezione endovenosa della sostanza da studiare, oppure si può esaminare la reazione dell'organo effettore p. es. confrontando i miogrammi della membrana nittitante dopo stimolazione pre- e postgangliare.

La caratteristica essenziale del tipico ganglioplegico consiste nel fatto che solo la reazione alla stimolazione pregangliare è inibita, mentre quella alla stimolazione postgangliare non lo è. I tipici simpaticolitici che paralizzano le terminazioni nervose inibiscono invece l'effetto della stimolazione sia pre- che postgangliare lasciando inalterata la trasmissione sinaptica.

L'effetto della stimolazione pregangliare viene inibito non solo dai veri ganglioplegici e da sostanze simpaticolitiche ma anche, e in misura relativamente elevata, dai para-

<sup>(1)</sup> 1,5-diammonio dell'*N,N,N',N'-3*-pentametil-*N,N'*-diethyl-3-aza-pentilene.

<sup>(2)</sup> Bromometilato dell'estere dietilaminoetilico dell'acido-9-xanten carbossilico.

<sup>(3)</sup> Estere dietilaminoetil-bromometilico dell'acido fenilcicloesil-ossi-acetico.

<sup>(4)</sup> 2-(*N-p*-tolil-*N-m*-ossifenil-aminometil)-imidazolina.

simpaticolitici a struttura chimica diversa (1,6). Essi però, in confronto ai veri ganglioplegici e in funzione di effetti equivalenti, si dimostrano in genere molto meno attivi (Tab. 1).

Per quanto riguarda l'inibizione della trasmissione sinaptica in un ganglio simpatico l'atropina, la Bantina e l'Antrenil presentano un grado di attività pressochè uguale.

Come per il Pendiomid e l'esametonic, la atropina, la Bantina e l'Antrenil non diminuiscono l'effetto della stimolazione postgangliare per cui in questo esperimento i due gruppi di sostanze non si possono distinguere.

Passando ad altre sostanze ad azione sul SN autonomo possiamo dire che gli ipotensivi fitalazini (7) (Apresolin) (1), la reserpina (3,8,16), alcaloide molto attivo della Rauwolfia, e la cloropromazina non modificano in modo significativo l'effetto della stimolazione pre- e postgangliare (Tab. 1) per cui non si ha qui nessuna azione ganglioplegica importante.

La prova sperimentale diretta dell'inibizione della trasmissione sinaptica nel sistema parasimpatico è difficile perchè i gangli parasimpatici con la loro fibra postgangliare sono inclusi nell'organo effettore stesso. Invece di stimolare la fibra postgangliare si può stimolare l'organo effettore con Ac., ciò che corrisponde alla liberazione della sostanza vagale nelle terminazioni delle fibre postgangliari. Il Pendiomid e l'esametonic, come tipici ganglioplegici, inibiscono solo lo stimolo di provenienza pregangliare, senza alterare l'azione muscarinosimile dell'acetilcolina. L'atropina, la Bantina e l'Antrenil invece bloccano tutti nella stessa misura l'effetto della stimolazione del vago, come pure quello dell'Ac. (1, 4, 6).

Nel confronto quantitativo il gruppo dell'atropina è in primo piano perchè alcuni rappresentanti di questo gruppo sono fino a 10 volte più attivi dei ganglioplegici (Tab. 1).

Il gruppo degli ipotensivi (Apresolin, Serpasil), come pure i simpaticolitici, non inibiscono gli stimoli parasimpatici.

Ciò avviene invece nel gatto per i derivati

(1) Monoidrazinofitalazina.

della fenotiazina che però non inibiscono la azione dell'Ac. La cloropromazina possiede dunque nel sistema parasimpatico un punto di attacco più centrale, forse nei gangli.

L'atropina, la Bantina e l'Antrenil inibiscono dunque sia il sistema simpatico che parasimpatico, però il blocco degli effetti vagali si ottiene con dosi almeno 100 volte minori di quelle necessarie per bloccare il simpatico, inoltre i punti di attacco sul vago e sul simpatico sono diversi. Ciò non viene soppresso solo l'effetto della stimolazione vagale ma anche l'azione muscarinosimile dell'Ac. iniettata. Se noi per azione specifica intendiamo un'azione farmacologica ad indirizzo preciso con azioni collaterali assenti o quantitativamente meno pronunciate, potremo considerare le sostanze esaminate dei parasimpaticolitici specifici visto che inibiscono l'effetto muscarinosimile dell'Ac. in concentrazioni notevolmente inferiori.

E' importante anche per determinare l'ordine di grandezza dell'azione ganglioplegica sapere se questi composti alle dosi ordinarie non inibiscono anche le funzioni del simpatico. Se si determina il divario tra la dose ad azione specifica e quella ad azione tossica, ottenendo così l'indice terapeutico, si constata come si vede nella Tab. 2, che per ciò che riguarda l'azione ganglioplegica sul simpatico questo margine è stretto. Mentre per i tipici ganglioplegici come l'esametonic e il Pendiomid bastano già dosi di 1/1000 della DL.

La durata dell'effetto ganglioplegico dei parasimpaticolitici è in generale molto breve e di rado oltrepassa la mezz'ora anche con dosi relativamente elevate. Se si sommini-

TAB. 2

	Rapporto tra	
	l'azione ganglioplegica (i.v.) e la dose letale acuta (i.v.)	l'azione parasimpaticolitica (anti-acetilcolina) (i.v.)
Pendiomid/esametonic	1/1000	∅
atropina	1/30	1/10000
Bantina	1/4	1/250
Antrenil	1/12	1/10000

Differenze qualitative e quantitative tra ganglioplegici  
e parasimpaticolitici

	Peristalsi intestinale	Secrezione salivare dopo pilocarpina (Coniglio)	Secrezione del succo gastrico dopo Doril Istamina insulina (Cane)		Produzione di ulcera gastrica Retto di Shay Istamina (Savia)		
Ganglioplegici	Ø	Ø	Ø	$5 \times 10^{-6}$	0	$10^{-5}$	Ø
Parasimpaticolitici	0	0	0	$5 \times 10^{-8}$	Ø	$5 \times 10^{-7}$	Ø

TAB. 3: Ø = effetto nullo. 0 = inibizione.

strano questi prodotti per via interna a scopo terapeutico è molto poco probabile che si possano raggiungere le dosi necessarie per ottenere un effetto ganglioplegico senza che vengano sopresse prima altre funzioni e che insorgano effetti collaterali. Il margine terapeutico relativo all'effetto parasimpaticolitico (anti-muscarinico) può d'altra parte esser considerato come molto largo visto che è sufficiente per l'atropina e l'Antrenil 1/10'000 della DL acuta endovenosa.

Le varie componenti dell'azione si possono dunque distinguere molto nettamente.

Ricerche condotte su preparazioni più semplici e forse anche più chiare come p. es. quelle su organi isolati forniscono pure dei dati sulle azioni caratteristiche dei singoli gruppi di sostanze (Tab. 1). Dato il loro punto di attacco in situ i ganglioplegici sono privi di azione sugli organi isolati. Nel gruppo dei parasimpaticolitici l'antagonismo verso l'Ac. rappresenta l'azione più spiccata; nel gruppo dei simpaticolitici il Regitin p.es. possiede il massimo effetto sull'adrenalina, effetto che è 100 volte più forte di quello p. es. sull'Ac.

Ciò significa che la specificità dell'azione si conserva anche se esaminata su altre preparazioni biologiche e che come nell'animale intero i parasimpaticolitici ed i simpaticolitici manifestano anche sull'organo isolato gli stessi antagonismi verso le sostanze mediatrici umorali. E' quindi facile distinguerli dai veri ganglioplegici.

Gli spettri di azione della reserpina e della clorpromazina sono invece molto meno dif-

ferenziati. La clorpromazina infatti è molto attiva sia sull'adrenalina che sull'istamina tanto da raggiungere in entrambi i casi il grado di attività degli antagonisti specifici. E la reserpina che è molto attiva sul BaCl<sub>2</sub> esplica un'attività per nulla trascurabile anche sull'Ac. e l'istamina (12,17). Sul significato di questo comportamento ritorneremo più avanti.

Dato questo stato di cose, è particolarmente interessante esaminare se anche in base agli effetti generali sia possibile giungere ad un'ulteriore differenziazione di questi farmaci. Si tratta cioè di sapere se queste sostanze a punto di attacco diverso presentano azioni analoghe ma con alcuni caratteri distintivi.

Gli effetti della ganglioplegia saranno esaminati in seguito da vari punti di vista clinici. A nostro giudizio lo shock riflesso dovrebbe costituire uno dei campi di applicazione più interessanti per i ganglioplegici specifici di cui oggi disponiamo (5).

Sia i parasimpaticolitici che i ganglioplegici sono dotati di proprietà spasmolitiche negli stati di eccitazione del vago.

La clinica ha messo in rilievo in questi ultimi anni specialmente le indicazioni dei parasimpaticolitici in patologia gastrointestinale.

Sperimentalmente (Tab. 3) si può constatare a questo proposito che i ganglioplegici sono quasi privi di azione sui movimenti peristaltici dell'intestino isolato, al contrario dei parasimpaticolitici che già in deboli concentrazioni li sopprimono.

TAB. 4

Aumento della pressione arteriosa nel gatto dopo

	Adrenalina (i.v.)	Stimolo splanchnico	Stimolo di nervi afferenti	Stimolo centrale
Ganglioplegici	●	○	○	○
Parasimpaticolitici	∅	∅	∅	∅
Simpaticolitici	○	○	○	○
Apresolin	○	○	○	○
Serpasil	●	●	○	●

∅ = effetto nullo.

○ = inibizione.

● = effetto accresciuto.

L'esame delle funzioni secretorie del tubo digerente mostra che i parasimpaticolitici inibiscono la secrezione salivare dopo pilocarpina e quella gastrica dopo Doril, mentre i ganglioplegici restano senza effetto. La secrezione gastrica da istamina nel cane viene inibita dai parasimpaticolitici, la secrezione gastrica da insulina è inibita più fortemente dai ganglioplegici che non dai parasimpaticolitici. Questi 2 gruppi di sostanze agiscono inoltre diversamente sul numero e la gravità delle ulcere gastriche sperimentali a seconda degli agenti e dei metodi impiegati per provocarle: sulle ulcere gastriche provocate da forti dosi di istamina nè ganglioplegici nè parasimpaticolitici hanno effetto profilattico o curativo. Lo sviluppo delle ulcere provocate da legatura del piloro viene invece inibito da entrambi questi gruppi di sostanze, però in generale i parasimpaticolitici sono molto più attivi dei ganglioplegici; così p. es. l'Antrenil è almeno 20 volte più attivo del Pendiomid (6) (Tab. 3).

La preferenza di cui godono i parasimpaticolitici nel trattamento di affezioni del tratto gastrointestinale è dunque giustificata anche dall'esperimento sull'animale (6), tanto più che i parasimpaticolitici specifici bloccano elettivamente gli stati d'eccitamento vagale a differenza dei ganglioplegici che inibiscono sia il sistema simpatico che parasimpatico.

Confrontando gli effetti della ganglioplegia con quelli dei simpaticolitici, dell'Apresolin e del Serpasil, constatiamo che l'analisi formale più importante consiste in una diminuzione della pressione arteriosa che in clinica viene sfruttata a scopi diagnostici e

terapeutici sia nel trattamento dell'ipertensione che nell'ipotensione controllata. Già l'analisi formale di questi effetti sulla tensione arteriosa nell'animale normoteso, analisi che è stata recentemente attuata nei nostri laboratori da Tripod, Brüni & Meier (18), rivela delle tipiche differenze. Così abbiamo da una parte il Regitin e il Pendiomid che provocano una caduta pressoria piuttosto breve e dall'altra l'Apresolin e il Serpasil che provocano una diminuzione protratta della pressione. Al contrario dei primi un aumento delle dosi di questi ultimi non rinforza l'effetto ipotensivo massimo se non in misura trascurabile. Non si sa ancora con certezza fino a che punto queste differenze di azione nell'animale normoteso permettano di trarre deduzioni in merito a proprietà anti-ipertensive delle sostanze in questione (12). Per mancanza di tempo non possiamo entrare nel dettaglio di un'analisi farmacologica generale delle sostanze anti-ipertensive. Ci limitiamo dunque a considerare alcune differenze caratteristiche della azione sugli stati ipertensivi di origine umorale o riflessa provocati in vari modi (Tab. 4).

I ganglioplegici intensificano gli aumenti di pressione provocati da iniezioni endovenose di adrenalina mentre diminuiscono quelli provocati da stimolazione dello splanchnico, del moncone centrale di nervi misti come il vago o l'ischiatco e da stimolazione centrale. I parasimpaticolitici d'altra parte, se vengono impiegati alle deboli dosi che hanno solo effetto antimuscarinico, sono privi di azione significativa. I simpaticolitici inibiscono tutti questi tipi di ipertensione sperimentale.

Le ipertensioni da stimolazione centrale vengono provocate stimolando zone nettamente circoscritte della corteccia frontale del gatto (metodo di Hoff e coll.) (10). Queste stimolazioni corticali non solo aumentano la pressione arteriosa, ma provocano un'eccitazione generale del simpatico che si manifesta nella contrazione della membrana nittitante, nell'ischemia della corteccia renale, ecc. Dato che questi effetti vengono soppressi sia dai ganglioplegici (Fig. 5) ce dai simpaticolitici, si suppone che le vie di trasmissione alla periferia siano le fibre efferenti del simpatico (5).

L'Apresolin agisce in modo simile ai simpaticolitici colla differenza che inibisce elettivamente l'ipertensione da stimolazione di nervi afferenti (7).

Il Serpasil si distingue da tutti gli altri per il fatto che sopprime solo le ipertensioni provocate da stimolazione di nervi afferenti e ciò già con dosi molto piccole (3,8). Il comportamento della reserpina nei confronti degli effetti di stimolazione del simpatico è dunque caratterizzato dal fatto che essa sopprime solo quegli aumenti di pressione che sono provocati dalla trasmissione di impulsi ai substrati simpatici centrali, mentre in concordanza coi risultati di stimolazioni centrali la sensibilità del centro resta probabilmente inalterata. Per l'esclusività della sua azione il Serpasil rappresenta dunque il prototipo di un nuovo gruppo di farmaci ad azione sul SN autonomo. Esso protegge in certo modo i substrati autonomi centrali dagli impulsi affluenti senza bloccare i segmenti afferenti ed efferenti dei riflessi.

Dall'analisi farmacologica risulta dunque che le sostanze a punto di attacco neurovegetativo che presentano una specificità di azione relativamente più elevata sono i ganglioplegici, i parasimpaticolitici e i simpaticolitici. Di una molto maggiore varietà di azione farmacologica è dotata invece la classe degli altri farmaci succitati benchè esista una formale analogia d'azione in certi campi. In che misura l'azione terapeutica dipenda effettivamente dalla combinazione dei vari punti di attacco periferici con quello centrale, resta ancora da studiare.

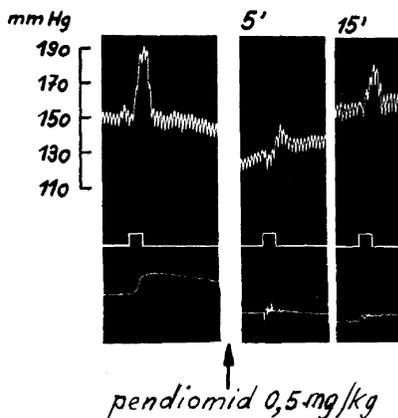


FIG. 5: Gatto: Azione inibitrice del Pendiomid sull'aumento di pressione arteriosa e sulla contrazione della membrana nittitante prodotte mediante stimolazione circoscritta della corteccia frontale.

Dall'alto al basso:

pressione arteriosa

segnale di stimolazione

miogramma della membrana nittitante

Questa analisi ci rivela inoltre che nonostante l'analogia degli organi effettori molti particolari distinguono le sostanze a punto di attacco diverso, sembra quindi logico dedurre che queste differenze possano avere importanza in determinate condizioni cliniche. Questo stato di cose si ritrova anche nelle differenze tra determinate sostanze. Mi sia perciò concessa, per concludere, una rapida disamina del problema dell'«azione caratteristica della singola sostanza» (11). Nonostante sia certamente giusto classificare le sostanze a punto di attacco neurovegetativo in gruppi ad azione tipica è pure certo che nell'ambito dei singoli gruppi si possono riscontrare delle notevoli differenze (13) che possono dare un'impronta decisiva al quadro farmacologico e clinico della singola sostanza. Queste differenze possono verificarsi sia sull'organo reattivo stesso cioè nell'ambito dell'azione specifica, sia al di fuori di esso.

Così p. es. è noto che la trasmissione sinaptica di varie vie nervose che si trovano riunite in un unico ganglio cioè nel ganglio

cervicale superiore, viene inibita differentermente e in varia misura a seconda del ganglioplegico impiegato p. es. bromuro di tetraetilammonio, pentametonio, Pendiomid ecc. (15).

Si capisce così come l'efficacia di ganglioplegici diversi possa dipendere dalla scelta dell'organo reattivo. Noi stessi, in determinati esperimenti p. es. nell'embolia polmonare sperimentale, abbiamo potuto riscontrare delle differenze qualitative tra l'esametonio e il Pendiomid (2). Inoltre, come la Professoressa Zaimis ha esaurientemente dimostrato, le sinapsi che presentano il massimo di eccitamento sono quelle che vengono maggiormente inibite. Non è dunque da credere che i ganglioplegici applicati per via generale inibiscano nella stessa misura tutte le sinapsi gangliari anche se in via di principio esse sono tutte ugualmente accessibili alla sostanza ganglioplegica. Mediante opportuno dosaggio dovrebbe esser quindi possibile smorzare per così dire solo le punte dell'eccitamento (4,5).

Anche nel gruppo dei simpaticolitici esistono differenze caratteristiche individuali. Vi sono p. es. determinati simpaticolitici che inibiscono la lisi adrenalina del glicogeno, altri invece no. Ve ne sono che alterano l'azione circolatoria periferica dell'adrenalina in senso qualitativo, altri invece solo in senso quantitativo provocando fatti flogistici locali o intravasali ecc. (13). Queste caratteristiche individuali delle sostanze specifiche possono assumere importanza nell'applicazione terapeutica delle medesime. Così la combinazione di azioni specifiche e individuali può risultare in un miglioramento dell'effetto terapeutico oppure queste componenti secondarie possono dar luogo a fenomeni collaterali non desiderati. Tali azioni vanno naturalmente distinte da quelle che non sono che la conseguenza inscindibile ed

inevitabile dell'azione farmacologica specifica come sarebbe per esempio la caduta della pressione dopo somministrazione di ganglioplegici o la midriasi da somministrazione di parasimpaticolitici.

E' appunto questo fenomeno dell'azione caratteristica individuale che costituisce un diuturno stimolo alla ricerca di farmaci di maggiore rendimento terapeutico, che non deve essere solo identificato con l'intensificazione dell'azione farmacologica specifica.

Il progresso in questo campo dipende dunque soprattutto da accurate indagini clinico-farmacologiche che forniscano, unitamente all'esame critico dei reperti sperimentali sull'animale, i criteri fondamentali per valutare nuovi e migliori farmaci.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) H. J. BEIN: Verh. dtsh. Ges. Kreislauff., 1951, S. 196. — 2) H. J. BEIN: *Experientia*, 1952, 8, 67. — 3) H. J. BEIN: *Experientia*, 1953, 9, 107. — 4) H. J. BEIN e R. MEIER: *Schw. med. Wschr.*, 1951, 81, 446. — 5) H. J. BEIN e R. MEIER: *Anaesthesist*, 1954, 3, 25. — 6) H. J. BEIN, F. GROSS, W. SCHULER e J. TRIPOD: *Schw. med. Wschr.*, 1952, 82, 1143. — 7) H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD e R. MEIER: *Schw. med. Wschr.*, 1953, 83, 336. — 8) H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD e R. MEIER: *Schw. med. Wschr.*, 1953, 83, 1007. 9) F. GROSS, J. TRIPOD e R. MEIER: *Schw. med. Wschr.*, 1951, 81, 352. — 10) E. C. HOFF, J. F. KELL, N. HASTINGS, D. M. SHOLES e E. H. GRAY: *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 317. — 11) R. MEIER: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1950, 50, 1161. — 12) R. MEIER, H. J. BEIN, F. GROSS e J. TRIPOD: *Vortrag Stockholm, 3rd International Congress of Internal Medicine*, 17. September 1954. — 13) R. MEIER e H. J. BEIN: *Bull. Schw. Akad. Med. Wiss.*, 1950, 6, 209. — 14) R. MEIER e H. J. BEIN: *Biochimica et Biophysica Acta*, 1950, 4, 144. — 15) F. H. SHAW: *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 69. — 16) J. TRIPOD, H. J. BEIN e R. MEIER: *Arch. int. pharmacodyn.*, 1954, 96, 406. — 17) J. TRIPOD e R. MEIER: *Arch. int. pharmacodyn.*, 1954, 97, 251. — 18) J. TRIPOD, C. BRÜNI e R. MEIER: in corso di stampa.

# PENDIOMID

1,5-diammonio dell' N,N,N',N'-3-pentametil-N,  
N'-dietil-3-aza-pentilene  
**ganglioplegico**

Ipotensione controllata in chirurgia 

Disturbi circolatori periferici, ipertensione, ecc.

 Spasmi della muscolatura liscia

## CONFEZIONI :

Fiale di mgr. 100 in 2 cc.

Scatola da 5 fiale

Gocce (soluzione al 20%)

Flacone da 20 cc.

**CIBA INDUSTRIA CHIMICA**  
MILANO

S. p. A.

# Largactil

(dimetilamino-propil-N-clorofenotiazina cloridr.)

**neuroplegico**

Sedativo del sistema nervoso  
centrale e periferico  
antiemetico, ipnotico, analgesico

#### **Indicazioni in medicina:**

Vomito - Nausea - Singhiozzo

Crisi d'asma

Distonie neurovegetative

Algie da neoplasie

Insonnie ribelli

Pruriti da neurodermiti

#### **PRESENTAZIONI:**

Flacone di 25 compresse da g 0,025

Scatola di 5 supposte da g 0,025

Scatola di 5 supposte da g 0,100

Scatola di 5 fiale 2 cc da 50 mg per fiala

Scatola di 5 fiale 5 cc da 25 mg per fiala



*Farmitalia*

**S. A. FARMACEUTICI ITALIA**

(Gruppo Montecatini)

**MILANO**

## The application of hexamethonium to the treatment of hypertension in man

M. L. ROSENHEIM

*Professor of Medicine, University of London and Director, Medical Unit,  
University College Hospital Medical School.*

I should like to thank Professor Villa and the Society most sincerely for giving me the opportunity to attend and for inviting me to take part in this symposium. There can be no doubt that the introduction of effective ganglion-blocking drugs has been an event of great pharmacological and clinical importance.

My role in this discussion is to review the application of these drugs to man. Hexamethonium and pentamethonium were introduced at a time when extensive operative removal of the sympathetic nervous system was being widely used in the treatment of severe hypertension. Today «medical sympathectomy» has almost entirely replaced surgical in the control of raised blood pressure.

The earliest observations on the effect of the methonium compounds in man were made by Organe, Paton and Zaimis (12) in 1949, and I and my colleagues on the Medical Unit at University College Hospital were encouraged, by the Medical Research Council, to investigate them further (1, 2, 10).

Ganglion blockade following quite large doses of hexamethonium in the normal supine person produces widespread vasodilatation but little if any fall of blood pressure. Sympathetic tone appears to play little part in the maintenance of the blood pressure in the supine position. On standing, however, marked hypotension occurs, the normal vasoconstrictor reflexes being abolished.

In the hypertensive patient, even when lying flat, a considerable fall of blood pressure accompanies the general vasodilatation and this fall is accentuated in the erect posture.

Since the vasodilatation and hypotension are the result of a block in the chain of sympathetic transmission, the sympathomimetic amines will still lead to effective vasoconstriction following hexamethonium. Adrenaline, noradrenaline and methedrine are all effective in restoring blood pressure if too great a hypotensive effect has been produced. We have noticed recently that noradrenaline produces an exaggerated hypertensive response in normal subjects under the influence of hexamethonium, so that reflexes that keep the blood pressure down appear to be blocked as well as those that tend to keep it up.

Pentamethonium and hexamethonium paralyse transmission not only through the sympathetic, but also through the parasympathetic ganglia. This leads to a series of unpleasant side effects that limit the clinical use of the drug, and about which Professor Bartorelli is to speak. The pharmacological antagonist to these effects is pilocarpine.

In the present day view, hypertension in man results from an increased arteriolar tone, and the secondary effects of hypertension on the heart and circulation are apparently directly related to the height and persistence of the blood pressure. In the control of hypertension and its complications by hexamethonium, use is made both of the supine and the postural fall of blood pressure.

Not very many years ago there was a general feeling that a raised blood pressure might be itself a compensatory mechanism maintaining the blood flow through vital organs, and that any effort to reduce blood pressure might be accompanied by disastrous results. Since these drugs reduce pressure by lowering the increased peripheral resistance, these fears have proved unfounded.

In the supine position the cardiac output usually remains unaltered and even with mild postural hypotension it is often well maintained (7). Hypotension results from relaxation of peripheral resistance and not from diminished cardiac output. The blood flow through the brain is unaltered after a large dose of hexamethonium (4), and that through the kidneys appears to be well maintained during hexamethonium therapy (5). The possibility remains that general vasodilatation might result in areas of local ischaemia if an artery or arteriole were anatomically grossly narrowed, and care is required in the use of these drugs in the presence of severe cerebral or coronary artery disease.

The clinical results are to be discussed by Professor Bartorelli and I should like to deal with some of the problems that arose in applying these new drugs to man. Pentamethonium and hexamethonium were originally given by subcutaneous or intramuscular injection. It was soon shown (16) that they were effective by mouth, but a dose some ten times greater was needed. Milne and Olesky (11) found that much of the drug was unabsorbed and could be recovered from the faeces. Working in the Medical Unit Laboratories at University College Hospital, Harington (8) has carried out an extensive investigation into the absorption and excretion of hexamethonium.

Unfortunately there is still no satisfactory method, other than bioassay, for the estimation of the drug in the blood, but it can be readily estimated in the urine and faeces by the method described by Dr. Zaimis (18).

When hexamethonium is given intravenously, 25-30 % of the dose can be recovered from the urine within one hour and more than 80 % is excreted within six hours. With intramuscular and subcutaneous injection the excretion is similar, and with all three routes of injection more than 90 % of the dose can be recovered from the 24 hour urine. It may, therefore, be assumed that little if any breakdown of the drug occurs in the body and that any of the drug that gets into the body, either by

injection or by absorption from the gut, will be rapidly and almost quantitatively excreted in the urine.

When hexamethonium is given orally, less than 10 % of the dose can usually be found in the urine, and we must assume that this represents the total amount absorbed. This explains the relative inefficiency of the oral compared to parenteral administration. Given by mouth, the need for absorption necessarily delays the met of pharmacological action. The effect of an oral dose usually starts about 1½-2 hours after administration and lasts about 3-4 hours. With an injected dose, an effect can often be observed within ten minutes and lasts about 2-3 hours. It is usually necessary to give three injections during the day to maintain a reasonable control of the blood pressure.

Harington (8), investigating the effect of oral dosage in volunteer normotensive medical students, found that the amount of absorption of hexamethonium varied with the actual salt used. Hexamethonium bromide was best absorbed, much better than the chloride, bitartrate or methosulphate. This observation was repeated on a number of subjects. No satisfactory explanation has yet been found for this.

Absorption of an oral dose is irregular and varies in relation to meals. There is a marked variation in the rate and amount of excretion of the drug depending on whether it is taken after breakfast or, on an empty stomach, before breakfast. This difference has been observed clinically and has been clearly demonstrated in normal subjects. When a volunteer took one gramme of hexamethonium bromide by mouth after his breakfast, 6.7 % of the dose was recovered from his urine. He showed postural hypotension for only half an hour and was very little inconvenienced. When the same dose was taken before his breakfast, nearly 40 % appeared in the urine and he had severe postural hypotension for many hours associated with marked symptoms, dryness of the mouth, paralysis of accommodation and difficulty in micturition. It is interes-

ting to note that the peak of excretion was delayed when absorption was greater.

Except under such special circumstances, about 75% of an oral dose can be recovered from the faeces during the next 48 hours. There is thus a large pool of unabsorbed drug in the gut and, if constipation occurs, absorption may continue and paralytic ileus may follow. This has been observed with oral, but never, I believe, with parenteral hexamethonium. Similarly, if administration has to be stopped because of some other side effect, absorption from the gut is likely to continue for a further day or two. For these various reasons, and because clinical control is easier, subcutaneous or intramuscular injection is now most commonly used (see 10). During the first few weeks of treatment, whether the drug is given orally or by injection, increasing dosage is required to produce the same effect. After a few weeks this increasing tolerance no longer occurs and a steady dosage can be maintained for months or for years. The cause of this tolerance has not been adequately explained.

Hexamethonium is quantitatively and rapidly excreted in the urine and it has been shown that it is excreted by glomerular filtration (17). Large doses of the drug may temporarily depress glomerular filtration, so that large doses may be relatively more slowly excreted than small and may have a prolonged action. There is no evidence of any ill effect of long continued therapy in patients with normal renal function, and with mild impairment of function, improvement may actually occur when the blood pressure is controlled.

When renal function is impaired and the glomerular filtration rate is decreased, there is delayed excretion of the drug. This has been noted clinically and demonstrated by actual estimation. An inverse correlation has been shown to exist between urinary excretion of hexamethonium and impairment of renal function (8). Clinically, in the presence of renal failure, the dose required is often small and the action so prolonged that two injections a day may prove adequate.

The method of choice in applying the drug to man in the hope of controlling hypertension is therefore:

- a. To use the drug by injection, the effect being more certain and more controllable.
- b. To give the drug three times a day in order to maintain as good effect as possible.
- c. To modify the dose, as tolerance occurs, in order to obtain the maximal effect on the blood pressure compatible with the associated side effects.
- d. To make use of the postural fall of blood pressure in order to accentuate the effect.

Most patients can be taught to inject the drug themselves and they usually have to rest for about one hour after each dose when the effects are at their height. It is difficult to assess whether the dose is the correct one on casual blood pressure readings and it is necessary to get the patient to attend hospital for a test dose from time to time, though the patient's subjective sensations are a good indication of the adequacy of the dose.

Many attempts have been made to find more effective drugs; drugs that are either more potent or have a more prolonged action. Smirk (13) has tried the effect of adding various substances to solutions of hexamethonium and has been particularly impressed with hexamethonium in polyvinyl pyrrolidone. We have tried this, but are not so impressed. In fact, Harington (9) has done excretion studies and has shown that there is little difference between either the rates of excretion or duration of effect using the aqueous solution or that in polyvinyl pyrrolidone.

Other ganglion blocking agents have been tried, of which pentapyrrolidinium bitartrate (Pentolinium tartrate or « Ansolyen ») is the most popular. This compound is about ten times as active as hexamethonium, so that a much smaller dose is required. This is, of course, no great advantage. The drug can be given orally or by injection. Smirk (14) has advocated the use of this drug by mouth, but Harington (9) has shown

that there is again poor absorption from the gut while Smirk has reported variability of effect in relation to time of administration. He claimed that this compound had a greater duration of action than had hexamethonium, but Birkhead and Allen (3), from the Mayo Clinic, have found that duration is not consistently prolonged and in several instances was even shorter. Gifford, Allen and Birkhead (6) found the side reactions disappointingly great and do not consider that this compound has any great advantages over hexamethonium. I would agree with this view.

Professor Bartorelli is going to talk about the clinical results that can be obtained by the use of hexamethonium in hypertension. These are impressive, but this drug is not the answer to the control or treatment of raised blood pressure. It is only the start. We need to find a drug that is regularly and consistently absorbed, that has a prolonged action and that acts predominantly, if not entirely, on the sympathetic ganglia.

Unfortunately there is no sign, as yet, of this magic drug.

#### REFERENCES

- 1) ARNOLD P. e ROSENHEIM M. L.: *Lancet*, 1949, ii. 321. — 2) ARNOLD P., GOETZ R. H. e ROSENHEIM M. L.: *Lancet*, 1949, ii. 408. — 3) BIRKHEAD N. C. e ALLEN E. V.: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1954, 29, 489. — 4) CRUMPTON C. W. e MURPHY Q. R.: *J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 622. — 5) FORD R. V., MOYER J. H. e SPURR C. L.: *J. Clin. Invest.*, 1953, 32, 1133. — 6) GIFFORD R. W., ALLEN E. V. e BIRKHEAD N. C.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1954, 29, 496. — 7) GILMORE H. R., KOPELMAN H., McMICHAEL J. e MILNE I. G.: *Lancet*, 1952, ii. 898. — 8) HARINGTON M.: *Clin. Science*, 1953, 12, 185. — 9) HARINGTON M.: Unpublished observations. — 10) HARINGTON M. e ROSENHEIM M. L.: *Lancet*, 1954, i. 7. — 11) MILNE G. E. e OLEESKY S.: *Lancet*, 1951, i. 889. — 12) ORGANE G., PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J.: *Lancet*, 1949, i. 21. — 13) SMIRK F. H.: *Lancet*, 1952, ii. 695. — 14) SMIRK F. H.: *Lancet*, 1953, i. 457. — 15) SMIRK F. H., DOYLE A. E. e McQUEEN E. G.: *Lancet*, 1954, ii. 159. — 16) TURNER R.: *Lancet*, 1950, ii. 353. — 17) YOUNG I. M., DE WARDENER H. E. e MILES B. E.: *Brit. Med. J.*, 1951, ii. 1500. — 18) ZAIMIS E. J.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, 5, 424.

# I risultati clinici del trattamento dell'ipertensione essenziale con i ganglioplegici; gli inconvenienti di tale trattamento

C. BARTORELLI

*Dall'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Milano diretto dal prof. G. Melli*

## INTRODUZIONE

In altre occasioni (cfr. Melli e Bartorelli, 1950; Bartorelli e Rumolo, 1953) abbiamo avuto modo d'insistere sull'esistenza di un numero infinito di farmaci proposti per la terapia dell'ipertensione arteriosa in genere e dell'ipertensione essenziale in particolare. Alcuni rimedi hanno avuto una vita effimera, altri fanno parte tutt'ora del corrente bagaglio terapeutico, mentre altri ancora già proposti eppoi abbandonati sono stati da nuove ricerche rimessi in onore. In un recente studio storico (Backer, 1953) sulla nascita del concetto di ipertensione essenziale è stato ad esempio ricordato che ben duecento anni orsono Schaarschmidt (\*) consigliava di ridurre « la costrizione dei vasi sanguigni » e di diminuire « la veemente agitazione » del flusso sanguigno a mezzo di un'adatta igiene di vita, del salasso, ma soprattutto con medicamenti vasodilatatori, primi fra tutti i nitriti. Il sobrio e sano senso clinico dello Schaarschmidt, consigliando dei farmaci vasodilatatori che tuttora vengono usati, aveva preceduto la patologia sperimentale e la farmacologia sperimentale su cui tanto si basa la presente epoca di medicina moderna.

La pletora terapeutica in campo d'ipertensioni può essere chiara espressione del fatto che siamo ben lungi da una linea di condotta sicuramente efficace, tuttavia si può affermare che in genere ogni tentativo terapeutico era ed è inteso ad ottenere una diminuzione dei valori pressori con i mezzi più diversi. Ciò trova giustificazione nel

fatto che l'aumento pressorio dovuto a spasmolabile arteriolare è la caratteristica fondamentale dell'ipertensione essenziale e che tale situazione emodinamica è indipendente da qualsiasi causa conosciuta, sia essa renale, arteriosclerotica od altra ancora. Dati sperimentali clinici e risultati terapeutici sono infatti tutti concordi nel farci affermare l'importanza patogenetica del fattore emodinamico. Basti ricordare da un punto di vista sperimentale, le interessanti osservazioni di Wilson e Byrom (1939) e Byrom e Dodson (1948) sulla possibilità di riprodurre lesioni vascolari simili a quelle umane per effetto di uno stato ipertensivo artificialmente provocato. Di recente Byrom (1954) ha potuto confermare tali risultati ed osservare che l'abbassamento della pressione arteriosa protegge l'animale dalla comparsa di una encefalopatia ipertensiva sperimentalmente provocata ed in tutto simile a quella osservabile nell'uomo.

In uno studio sulla patogenesi dell'ipertensione maligna umana Pickering (1952) ha richiamata la nostra attenzione sulla risposta del sistema vascolare agli aumenti di pressione arteriosa. Egli pensa che esista un livello critico di pressione che varia da un paziente all'altro, al di sopra del quale compaiono la retinite albuminurica e si instaura la necrosi acuta delle arteriole di molti organi ed in particolare del rene, del cuore e del cervello.

D'altro canto è noto come una terapia ipotensiva permetta di migliorare lo stato di sofferenza dei vari parenchimi nell'ipertensione maligna; Harington e Rosenheim (1954) hanno potuto osservare una trasformazione della fase maligna dell'ipertensione nella fase benigna per effetto di una terapia ipotensiva, con evidente miglioramento della prognosi della malattia stessa.

(\*) L'opera di Samuel S. Schaarschmidt, intitolata « Anweisung zu dem Studio medico-chirurgico », fu pubblicata cinque anni dopo la sua morte nel 1752 dal suo allievo E. A. Nicolai professore di medicina alle Università di Halle e di Jena.

Si può dunque affermare che ogni dato, sia sperimentale che clinico, giustifica ampiamente il concetto terapeutico di curare l'iperteso essenziale con farmaci ipotensivi. In mancanza di elementi eziologici certi, il nostro compito terapeutico di fronte ad un iperteso sarà dunque quello di proteggerlo con ogni mezzo a disposizione da ogni eccessivo aumento delle pressioni diastolica e sistolica.

Abbiamo già avuto occasione di richiamare l'attenzione (Melli e Bartorelli, 1950; Bartorelli e Zanchetti, 1953; Bartorelli e Rumolo, 1953) sull'importanza dei fattori neurogeni nella patogenesi dell'ipertensione essenziale e sull'utilità di usare terapie capaci di bloccare i treni d'impulsi simpatici che incessantemente giungono alla periferia vascolare, producendo la vasocostrizione periferica che, come abbiamo detto, è la base emodinamica dello stato ipertensivo.

I ganglioplegici rappresentano indubbiamente i medicamenti di elezione per raggiungere questo scopo ed è perciò che in questi ultimi anni hanno avuto una larga applicazione ed oggi possiamo fare quindi un bilancio dell'attuale situazione, compito che mi sono ripromesso di svolgere in questa mia relazione.

#### **I RISULTATI CLINICI DEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ESSENZIALE CON I GANGLIOPLEGICI.**

**SCelta DEL GANGLIOPLEGICO, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI.** — I ganglioplegici più comunemente usati sono i sali di tetraetilammonio (TEA), di metonio (C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>) ed il pendiomid. Di questi, però, i sali di TEA hanno azione ipotensiva meno duratura ed intensa di quelli di metonio, ed inoltre, come vedremo in seguito, effetti secondari più dannosi, per cui non vengono più usati nella pratica clinica.

I sali di metonio ed il pendiomid possono essere introdotti per via intravenosa, intramuscolare, sottocutanea e per os. Tale somministrazione provoca costantemente un abbassamento dei valori di pressione sistolica e diastolica nei soggetti affetti da ipertensione essenziale. Tale effetto ipotensivo è

identico per i diversi sali di esametonio (joduro, bromuro e bitartrato) qualora si considerino quantità eguali di ione attivo esametonio.

L'attività ipotensiva è estremamente diversa a seconda delle vie di somministrazione. Per ottenere il medesimo effetto è alle volte necessario usare per via orale un dosaggio cento volte superiore a quello efficace per via intramuscolare od endovenosa.

L'attività dell'esametonio per via intramuscolare ed endovenosa è pressoché identica qualora si considerino i valori in clinostatismo: in ortostatismo la caduta pressoria è più evidente quando si usi la via venosa, mentre la durata dell'effetto ipotensivo è più prolungata quando si usi la via intramuscolare.

La necessità di dosaggi tanto più elevati con la somministrazione orale dimostra lo scarso assorbimento del farmaco per questa via.

Qualunque sia la via di somministrazione esiste un'evidente variabilità nella risposta individuale al farmaco che non può essere messa in rapporto né ai livelli di pressione sistolica e diastolica di partenza, né in maniera rigorosa alla gravità dello stato ipertensivo. E' necessario per ogni singolo soggetto stabilire di volta in volta il dosaggio efficace. Le variazioni individuali nella risposta al farmaco si rendono particolarmente evidenti con la somministrazione orale, in quanto l'assorbimento è per questa via evidentemente assai incostante.

Un problema di notevole importanza è rappresentato dunque dalla determinazione della prima dose utile, in quanto, come abbiamo detto, esiste una notevole variabilità nella sensibilità individuale.

Comunemente vengono usate dosi iniziali per via intravenosa varianti da 1 a 5 mg di ione metonio attivo (\*). Tali dosaggi possono essere aumentati fino a raggiungere i 15-25 mg; solo eccezionalmente si possono raggiungere dosaggi superiori. In un caso venuto alla nostra osservazione sono stati

(\*) Sarà precisato in seguito l'opportunità di esprimere il dosaggio in mg di ione attivo.

necessari 60 mg intravena prima di ottenere una caduta dei valori pressori (cfr. Bartorelli e Rumolo, 1953).

Quando si usi la via intramuscolare o sottocutanea il dosaggio iniziale può essere più alto (10-20 mg) e può essere aumentato in seguito fino a raggiungere i 50 o 100 mg pro dose. L'effetto ipotensore si osserva solo dopo 1 o 2 minuti per la via intravenosa con un massimo d'azione dopo 10 minuti. Per la via intramuscolare o sottocutanea l'effetto massimo è ottenibile dopo 10-20 min. E' necessario praticare le iniezioni sia intravenose che intramuscolari o sottocutanee mantenendo il paziente in posizione clinostatica e, dopo aver misurato la pressione arteriosa e la frequenza del polso in questa posizione, si procederà alle stesse determinazioni in ortostatismo. La prova ortostatica deve avere larga applicazione nella valutazione del blocco gangliare dato che i fenomeni di regolazione antigravitaria del circolo sono i primi ad essere interessati dai ganglioplegici.

Altri metodi sono stati consigliati onde evitare gli incidenti d'ipotensione ortostatica dovuti all'ipersensibilità dei soggetti. Murphy (1951) pone il paziente seduto sul letto e dopo aver stabilito con diverse misurazioni la pressione basale inietta intravena 1 mg di C<sub>6</sub>; dopo 45" misura la pressione, ed in base alla risposta ipotensiva ottenuta inietta di minuto in minuto una eguale dose di 1 mg, fino a raggiungere l'effetto desiderato; viene consigliato di arrestare l'iniezione raggiunti valori di pressione di 150 mm di massima e 100 mm di minima. Se un milligrammo è insufficiente si può aumentare la dose a 2 mg e solo eccezionalmente a 5 mg. Quando si scelga la via di somministrazione intramuscolare o sottocutanea viene consigliato di iniziare con dosi di 10-15 mg di C<sub>6</sub>; e stabilita una dose test con misurazioni fatte in clino ed ortostatismo, si ripete questa dose tre volte nelle 24 ore. E' facile osservare una diminuzione nell'attività ipotensiva dei sali di metonio che si manifesta con una certa rapidità nelle prime 3 o 4 settimane di trattamento; in questo caso sarà opportuno aumentare le dosi progressivamente.

Può essere anche utilizzato un altro test, rappresentato dalla misurazione della pressione arteriosa ogni mezz'ora per tre ore dopo l'iniezione. Infatti è possibile osservare ipotensione posturale anche al termine della terza ora dall'iniezione (Harington e Rosenheim, 1954).

Per la via di somministrazione orale è opportuno iniziare il trattamento con dosi di 125 mg due volte nelle 4 ore, aumentando progressivamente fino a raggiungere l'effetto desiderato; come dose massima giornaliera nei nostri casi abbiamo raggiunto 2 grammi nelle 24 ore, per quanto altri A.A. usino dosi assai più elevate, che noi tuttavia sconsigliamo. E' opportuno somministrare il farmaco prima del pasto. La poscologia da adottarsi caso per caso, viene regolata dai livelli di pressione arteriosa raggiunti in clino ed ortostatismo, oltre che dalla comparsa di fenomeni secondari, ma su questo importante problema dei fenomeni secondari avremo modo di ritornare durante la nostra esposizione.

Le diverse vie di somministrazione dei ganglioplegici hanno rispettivamente delle indicazioni e delle controindicazioni per cui non è sempre facile consigliare la migliore via da seguire in ogni singolo caso. E' indubbio che la variabilità nell'assorbimento intestinale in individui diversi e nello stesso soggetto in diverse condizioni rappresenta per se un inconveniente di non trascurabile importanza, d'altra parte la via parenterale comporta una rapida eliminazione del farmaco tanto che in un soggetto con funzione renale normale si considera che ogni effetto clinico sia scomparso dopo 4 ore dalla somministrazione, dimodoché si rendono necessarie dalle tre alle quattro iniezioni giornaliere. Inoltre sarebbe più utile mantenere i valori pressori costantemente a bassi livelli piuttosto che provocare sbalzi giornalieri con conseguenze assai dannose per la nutrizione dei vari parenchimi.

Morrison (1953) e Harington e Rosenheim (1954) hanno recentemente riferito degli ottimi risultati ottenuti con l'uso della via sottocutanea in casi di ipertensione maligna, caratterizzata da emorragie ed essu-

dati del fondo oculare, insufficienza ventricolare sinistra e gravi cefalee. D'altra parte eguali buoni risultati sono ottenibili in quei casi ove il trattamento orale è ben sopportato per quanto questi non siano la maggioranza (cfr. Bartorelli e Rumolo, 1953).

E' indubbio che esistono ipertesi che presentano gravi crisi di encefalopatia o di edema polmonare acuto che potranno giovarsi unicamente della via parenterale. La scelta della via di introduzione del farmaco dipenderà infine e per gran parte dall'adattabilità del paziente alla terapia. Questi è innegabilmente portato ad evitare tutto ciò che può essere più disagiata. L'iperteso in particolare non si adatta facilmente alle cure in quanto il più delle volte trova uno stato di benessere nella situazione emodinamica che è più pericolosa per l'integrità dei suoi vasi arteriosi, cioè quando i valori pressori sono particolarmente elevati.

La soluzione migliore potrebbe essere rappresentata nel futuro dall'utilizzazione di ganglioplegici ad azione ritardata, la cui applicazione per ora è stata tentata, ma non ancora generalizzata (Smirk, 1952).

**SCELTA DEI PAZIENTI DA SOTTOPORRE AL TRATTAMENTO.** — E' noto come fra gli ipertesi essenziali esista una notevole differenza nella sintomatologia soggettiva ed obiettiva che essi presentano. E' indubbio che vi sono individui ipertesi che non accusano il minimo disturbo né presentano alcuna sintomatologia né soggettiva né oggettiva all'infuori dello stesso rilievo manometrico rivelato il più delle volte in maniera del tutto occasionale; accanto a questi soggetti con ipertensione asintomatica è possibile osservarne altri che presentano la grave sintomatologia della fase maligna caratterizzata dalla cefalea intensa, dalla facile stancabilità, dal decadimento delle condizioni generali e dai primi segni della sofferenza dei parenchimi più nobili. Fra questi due estremi esiste una vasta categoria di ipertesi in cui l'ipertensione permanente attraverso una più o meno lunga asintomaticità ed attraverso un periodo di labilità pressoria, finisce per stabilizzarsi a livelli elevati con conseguente sofferenza a carico dei vasi cerebrali, cardiaci o renali interessati alle volte in ma-

niera globale, alle volte solo parzialmente. Naturalmente nell'ipertensione essenziale asintomatica sarà soprattutto il livello di pressione arteriosa, particolarmente della pressione diastolica, a decidere dell'utilità di una terapia ipotensiva. Valori di pressione diastolica di 110 mm di mercurio o superiori, anche se compatibili con normali condizioni di vita, sono tuttavia suscettibili di trattamento. Il più delle volte è opportuno tentare, prima del ganglioplegico, un'altro trattamento che sia meno impegnativo sia per il paziente che per il medico. E' giustificabile invece senz'altro un trattamento con esametonio o con altro simile ganglioplegico in tutti i casi di grave ipertensione in cui sono presenti complicanze dovute a danno vascolare, o la sintomatologia è talmente importante per la sua gravità e la rapidità di comparsa da richiedere un intervento urgente.

Com'è noto queste diverse categorie di ipertesi vengono anche classificate a seconda della gravità delle lesioni del fondo oculare, e vengono distinte da Wagener e Keith in quattro gradi. Tuttavia questa classificazione non ha un significato assoluto per la distinzione delle diverse forme da sottoporre ad un trattamento ipotensivo, mentre può essere utile per valutare gli effetti ottenuti con la terapia.

La via d'introduzione parenterale è senz'altro indicata quando necessiti bloccare situazioni d'emergenza, quali possono essere rappresentate da improvvise crisi altamente ipertensive accompagnate da cefalee persistenti, da edema polmonare acuto o dalla vera e propria encefalopatia ipertensiva. La via intramuscolare o sottocutanea viene da alcuni autori considerata il metodo di scelta nel trattamento con ganglioplegici. A questo proposito bisogna tuttavia tener presente la necessità di sottoporre il paziente a tre iniezioni giornaliere come minimo, che debbono essere praticate per un periodo indefinito di tempo; si aggiunga che con questo trattamento per via parenterale è necessario somministrare dosi del farmaco che in molti casi sono efficaci solo quando provocano un'ipotesione posturale, il che obbliga il paziente a rimanere in cli-

nostatismo per un'ora almeno dopo l'iniezione. Perciò Harington e Rosenheim (1954) consigliano di usare la via sottocutanea solo nei casi d'ipertensione maligna e nei casi di grave ipertensione con emorragie ed esudati del fondo oculare, con segni d'insufficienza ventricolare sinistra o con cefalee ostinate. Esiste infine in molti altri casi la possibilità di un trattamento per via orale, che seppur presenta un notevole numero d'inconvenienti, tuttavia può prestarsi a terapie di lunga durata più facilmente adottabili dal paziente.

**RISULTATI DEL TRATTAMENTO CON GANGLIOPLEGICI.** — Dopo le iniziali osservazioni cliniche di Arnold e coll. (1949 a, 1949 b) si sono succedute in questi ultimi anni una serie notevole di indagini cliniche intese a stabilire il significato terapeutico dei sali di metonio nella terapia dell'ipertensione arteriosa. A chi scorra questa letteratura apparirà chiaro che nonostante qualche voce discorde vi è unanime consenso nell'ammettere un'efficacia dei sali di metonio in questa terapia, limitatamente ad un certo numero di casi appartenenti a gruppi ben definiti d'ipertesi. I giudizi complessivi variano da un autore all'altro come sempre succede nella valutazione degli effetti terapeutici di un farmaco, specie quando trattasi di malattia a decorso e prognosi assai mal prevedibili e definibili, come nel caso dell'ipertensione essenziale.

Riteniamo ora utile riferire succintamente dei risultati ottenuti nei pazienti da noi trattati. Complessivamente i risultati da noi oggi riferiti comprendono 87 pazienti, tutti affetti da ipertensione essenziale, nei quali la somministrazione del farmaco fu eseguita in 13 per via intravenosa, in 8 per via intramuscolare, in 13 per via orale ed intramuscolare alternativamente, ed in 53 per via orale. In base all'esame del fondo oculare i pazienti possono venire così distinti: 15 del grado IV<sup>o</sup>; 23 del grado III<sup>o</sup>, 20 del grado II<sup>o</sup>, 29 del grado I<sup>o</sup>. Se si considera infine la sintomatologia a carico dei diversi organi od apparati sofferenti dello stato ipertensivo, questi pazienti possono venire così ulteriormente distinti: 27 con pre-

valenti sintomi cerebrali, 19 con prevalenti sintomi cardiaci, 12 con prevalenti sintomi renali, 29 senza sintomatologia soggettiva. In 13 di questi pazienti il ganglioplegico fu usato unicamente come test, in 74 invece come terapia prolungata. Nel maggior numero dei casi fu usato il bitartrato di esametonio, in altri il bromuro e l'ioduro di esametonio. Quanto alla durata del trattamento variò da poche settimane a quattordici mesi continuativi (vedi fig. 1), ed in un caso fino a due anni e quattro mesi, ma con delle interruzioni. I trattamenti di più lunga durata furono fatti per via orale, tranne due casi nei quali fu fatto un trattamento per via intramuscolare. Degli 87 pazienti in osservazione 10 sono morti, 4 durante il trattamento e 6 dopo che il trattamento era stato sospeso da un minimo di quindici giorni ad un massimo di quattro mesi. I quattro pazienti morti durante il trattamento erano di età compresa tra i 41 ed i 46 anni, tre con fundus di IV<sup>o</sup> grado ed uno di grado III<sup>o</sup>; la causa terminale fu insufficienza renale in uno di essi, ed emorragia cerebrale negli altri tre. Dei 6 morti dopo la sospensione del trattamento, due avevano dimostrato di rispondere alla terapia in maniera soddisfacente, mentre in 4 la terapia era stata di scarsa o nulla efficacia.

Non si hanno elementi per affermare che il trattamento abbia provocato un più rapido progredire della sintomatologia, tuttavia è certo che in nessuno di questi casi è apparso che il medicamento abbia potuto anche in maniera modesta modificare la prognosi della forma morbosa. In cinque pazienti non fu possibile la continuazione della terapia per la comparsa di fenomeni secondari di una certa gravità. In 21 pazienti, nonostante i buoni risultati ottenuti con la terapia prolungata per periodi da un mese a sei mesi, fu sospesa la somministrazione del medicamento per mancata collaborazione dei pazienti stessi, mentre in altri sette fu sospesa per l'assoluta mancanza di una risposta soddisfacente; dieci pazienti continuano tuttora il trattamento con buoni od ottimi risultati.

Nel giudicare l'effetto della terapia in tutti questi ipertesi ci siamo basati sul com-

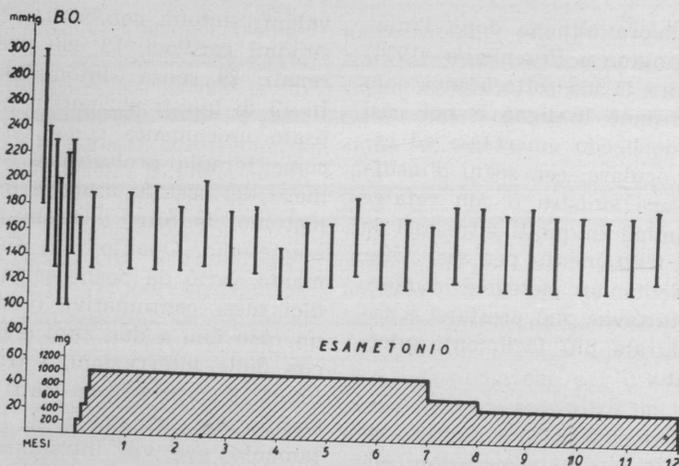


FIG. 1. B. Olga, a. 44. Ipertensione essenziale con fundus oculare di grado III, segni di sovraccarico ventricolare sinistro, funzionalità renale normale. Dimostrazione di trattamento prolungato per via orale.

portamento dei valori pressori, della sintomatologia soggettiva, del reperto del fundus oculare ed infine della funzionalità cerebrale, cardiaca e renale.

Il grado di ipotensione arteriosa sistemica ottenibile con i ganglioplegici non ha tuttavia valore determinante nella valutazione dell'efficacia della terapia con esametonio, infatti non riteniamo utile riportare pressioni altamente patologiche a valori corrispondenti alla norma per quel determinato soggetto, come viene frequentemente usato da alcuni autori. Infatti soggetti che da lungo tempo sono sottoposti ad un particolare regime emodinamico di alte pressioni, si adattano con difficoltà a livelli pressori che pur essendo fisiologici sono nettamente più bassi di quelli che hanno permesso per lungo tempo una normale irrorazione dei vari parenchimi. La terapia ipotensiva deve tendere, nei nostri intendimenti, a contenere soprattutto quei forti sbalzi ipertensivi, così frequenti nell'iperteso e spesso causa d'incidenti fatali. Per ottenere questo è sufficiente mantenere la pressione, quando possibile, ai cosiddetti valori basali: intendendo per pressione basale quella propria al soggetto in condizioni di riposo e tranquillità ed in letto da parecchi giorni, quale noi abbiamo stabilita in ogni nostro iperteso. Ciò non toglie che in alcuni pazienti, in età giova-

nile, e quindi non da lungo tempo ipertesi, e soprattutto senza i segni della malignità della forma, sia possibile raggiungere con questa terapia dei valori di pressione pressoché normali.

Un elemento di notevole valore per una esatta valutazione dell'efficacia della terapia è rappresentato nella nostra casistica, come in quella dei diversi autori, dal miglioramento del reperto oftalmoangioscopico e oftalmodinamometrico. In tutti i nostri casi, nei quali è stato possibile condurre una terapia per un periodo sufficientemente lungo, si è avuta una regressione della retinopatia. E' interessante osservare come sia possibile una regressione anche del fundus oculare appartenente al grado IV<sup>o</sup>, cioè con i caratteri della malignità. Contemporaneamente al miglioramento del fundus oculare è osservabile una diminuzione della tensione arteriosa retinica, per quanto in alcuni casi sia dato osservare un miglioramento delle condizioni del fundus, senza una contemporanea modificazione della tensione arteriosa retinica. E' infine da ricordare la possibilità di un miglioramento della sintomatologia oculare soggettiva senza un contemporaneo miglioramento dell'obiettività a carico del fundus almeno durante una prima fase del trattamento.

Se nella sintomatologia a carico del si-

stema nervoso centrale facciamo rientrare anche i sintomi minori quali la cefalea, le vertigini, i ronzii auricolari, tutti questi erano generalmente risolti dalla terapia ganglioplegica, così può dirsi delle parestesie ove queste erano presenti. Anche i sintomi cardiaci possono venir nettamente migliorati con scomparsa di dispnea da sforzo, crisi anginoidi ed altri sintomi cardiaci minori. Due nostri pazienti nei quali si erano manifestate ripetute crisi di edema polmonare acuto non presentarono più nessun accesso dopo l'inizio del trattamento.

Nei pazienti in cui era chiaramente evidente l'esistenza di un'insufficienza renale, caratterizzata da un aumento dei valori azotemici, non è stato possibile osservare un miglioramento nella sintomatologia. In due casi anzi si è avuta l'impressione di un aggravamento dello stato d'insufficienza renale, caratterizzato da un contemporaneo aumento della ritenzione azotata.

\* \* \*

Le considerazioni finora esposte permettono dunque di affermare la reale efficacia dei sali di metonio come ipotensivi nella terapia dell'ipertensione essenziale. E' indubbio che l'effetto ipotensivo ottenibile con i ganglioplegici è più intenso di quello provocato generalmente da altri farmaci di corrente uso clinico nella terapia di questa forma morbosa.

La nostra esperienza come quella dei diversi autori che si sono interessati all'argomento non ci permettono di discutere gli effetti del trattamento con ganglioplegici sulla prognosi della malattia ipertensiva. Da troppo poco tempo essi vengono applicati nella corrente pratica terapeutica per poter permettere un simile giudizio, nonostante che casi di trasformazione della fase maligna nella fase benigna dell'ipertensione dopo trattamento possano far pensare ad evoluzione favorevole anche in senso prognostico.

Nell'applicazione pratica tutte queste sostanze ganglioplegiche presentano degli inconvenienti che ne limitano assai il loro uso, infatti in questi ultimi anni col rapido diffondersi di terapie a base di sostanze

bloccanti gangliari vi è stato contemporaneamente un aumento delle segnalazioni di inconvenienti ad esse dovute. Riteniamo perciò necessario riferire nei seguenti capitoli quali sono gli inconvenienti che più di frequente possono riscontrarsi coll'uso dei ganglioplegici, come tali inconvenienti possano limitarne l'uso ed infine quali mezzi abbiamo a disposizione per porvi rimedio.

#### GLI INCONVENIENTI DA TERAPIA CON GANGLIOPLEGICI.

##### 1°) FENOMENI SECONDARI AL BLOCCO SIMPATICO E PARASIMPATICO.

Uno dei principali inconvenienti è rappresentato dall'inibizione della trasmissione degli impulsi nervosi a livello dei gangli di entrambe le sezioni del sistema autonomo. Questo comporta come effetto secondario alterazioni funzionali a carico di organi ed apparati sui quali non s'intende agire colla terapia. Bisogna altresì tener conto della spiccata differenza nella sensibilità individuale a questi medicamenti e della pronunciata differenza esistente fra dosi efficaci per via parenterale o per via orale. Dobbiamo infine ricordare che la risposta di questi farmaci dipende anche dalle condizioni di sofferenza dei vari organi ed apparati; hanno particolare importanza a questo riguardo le alterazioni dell'apparato cardio-circolatorio come avremo modo di precisare in seguito.

Per ragioni di chiarezza distingueremo gli inconvenienti dovuti al blocco gangliare simpatico dagli inconvenienti dovuti al blocco gangliare parasimpatico.

##### a) *Inconvenienti dovuti al blocco gangliare simpatico.*

Abbiamo precedentemente ricordato che uno dei fini terapeutici principali a cui tende la somministrazione di queste sostanze è quello di abbassare in vario grado i livelli pressori onde ottenere in chirurgia la cosiddetta ipotensione controllata, ed in medicina un discreto abbassamento dei valori di pressione sistolica e diastolica nelle malattie ipertensive ed in special modo nell'ipertensione essenziale. Nel primo caso trattasi di provvedimento temporaneo che

comporta il raggiungimento di valori pressori estremamente bassi e generalmente incompatibili con la posizione ortostatica; nel secondo caso trattasi invece di terapia di lunga durata che deve permettere condizioni normali di vita al soggetto col raggiungimento di un nuovo equilibrio emodinamico a valori pressori più bassi. Gli inconvenienti che ne derivano dipendono dalla ripercussione che tale ipotensione potrà avere sui vari organi e particolarmente sui parenchimi più nobili. Tali ripercussioni saranno tanto più manifeste quanto più sarà imponente la caduta dei valori pressori. Il caso limite è rappresentato dal collasso che si manifesta coll'assunzione della posizione ortostatica.

Naturalmente la caduta ortostatica della pressione arteriosa da ganglioplegici può essere mantenuta entro limiti compatibili con condizioni normali di vita. Non si deve ritenere naturalmente che questi farmaci producano il collasso ortostatico solamente quando abbiano totalmente soppresso le reazioni nervose ed ormonali che fanno ostacolo ad ogni caduta di pressione arteriosa. Il ganglioplegico ha solamente indebolito

queste reazioni, che pertanto sono ancora in grado di assicurare l'omeostasi circolatoria in condizioni facili quali quelle esistenti in clinostatismo, ma esse sono sovrappresse quando la gravità impone alla circolazione sanguigna delle condizioni emodinamiche troppo severe.

Il grado d'ipotensione posturale può essere aggravato da una diminuzione della gettata sistolica, conseguenza questa a sua volta di una contemporanea riduzione del ritorno venoso. Per quanto concerne la frequenza cardiaca nel collasso in genere, ed in quello da ganglioplegici in particolare esistono differenze di opinioni. Alcuni autori non hanno riportata nessuna modificazione, mentre altri hanno trovato aumento di frequenza. A questo riguardo è noto che il fenomeno fisiologico dell'accelerazione ortostatica della frequenza cardiaca nell'uomo è essenzialmente legato ad una diminuzione del tono vagale cardioinibitore, in parte dovuta a meccanismi senocarotidei e cardioaortici, ed in parte a stimolazione di altri recettori (Moruzzi, 1945). Col blocco da ganglioplegici questi meccanismi riflessi possono venire più o meno completamente aboliti per interruzione delle vie efferenti. In questo caso si avrà, nonostante le variazioni di pressione, una stabilità del ritmo cardiaco a frequenza sinusale autonoma, come abbiamo potuto osservare in un nostro paziente (vedi fig. 2).

Le conseguenze di un'eccessivo blocco simpatico possono farsi risentire oltre che sulla circolazione sistemica, anche sulle circolazioni distrettuali.

*Ganglioplegici e circolazione cerebrale.* - Entro determinati limiti la caduta della pressione sistemica non comporta diminuzione del flusso sanguigno cerebrale (Crumpton e Murphy, 1952; Moyer e Morris, 1954).

E' chiaro che una caduta della pressione sistemica dovrebbe determinare necessariamente una diminuzione del flusso sanguigno cerebrale qualora non intervenisse una diminuzione compensatoria delle resistenze vasali nell'ambito della circolazione cerebrale. Il problema quindi dell'esistenza o meno di anossia nell'ipotensione prodotta

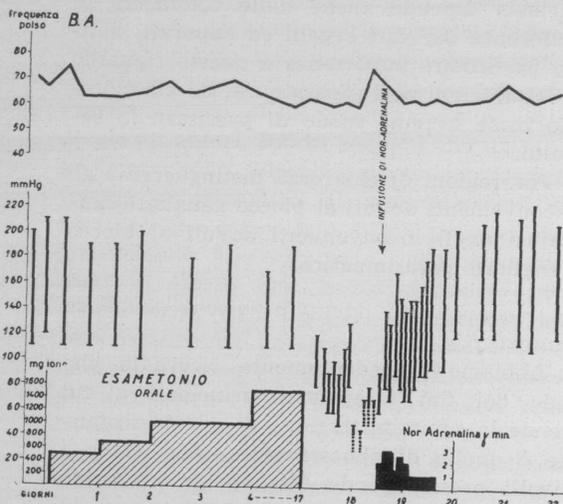


FIG. 2. B. Angelo, a. 52. Ipertensione essenziale con fundus oculare di grado II, segni di sovraccarico ventricolare sinistro, funzionalità renale normale. Collasso ortostatico durante il trattamento orale con esametonio; risoluzione dello stato di collasso con infusione di nor-adrenalina.

da ganglioplegici si riduce in definitiva a sapere se la modificazione delle resistenze vasali è sufficiente o meno a compensarla e ad impedire le conseguenze dell'ipotensione. Si tratta ovviamente di una condizione che varierà da caso a caso. È certo che in terapia medica un'ipotensione non deve mai raggiungere il livello sufficiente a determinare una diminuzione della circolazione cerebrale; questo è invece un rischio calcolato che il neurochirurgo può ricercare, naturalmente entro certi limiti, quando lo richiedono le esigenze dell'intervento.

Si tenga presente che una diminuzione della circolazione cerebrale non determina necessariamente anossia; è questione unicamente di grado e fintanto che sussiste un sufficiente gradiente arterovenoso in  $O_2$  non si hanno i danni dell'anossia.

È evidente che le conseguenze di questo insufficiente afflusso di sangue al cervello si faranno maggiormente risentire in pazienti in cui il sistema nervoso cerebrale è alterato. Vi è in questi la possibilità di trombosi cerebrali od altri danni vasali endocranici, specialmente se per necessità chirurgiche si debbono raggiungere valori pressorii molto bassi. Particolare riguardo deve pure essere usato nel trattamento di pazienti ipertesi che, anche se giovani, possono a causa dello stato ipertensivo, presentare accidenti cerebrali per ipotensione anche non eccessive.

In un paziente iperteso essenziale di trent'anni è stato ad esempio descritta da Ball (1950) una disartria durata sedici giorni in conseguenza di una caduta pressoria da 230 a 160 mm Hg, durante trattamento orale con bromuro di esametonio alla dose massima giornaliera di g 1,5. Turner (1951) riporta i dati autoptici di un caso d'ipertensione trattato con ganglioplegici. Nel cervello furono riscontrate multiple aree di rammolimento che l'A. pensa possano essere state la conseguenza di un temporaneo rallentamento del flusso cerebrale.

Non è nostra intenzione ricordare in questa esposizione tutti i casi consegnati alla letteratura nei quali l'uso delle sostanze bloccanti gangliari si dimostrò dannoso per

la circolazione cerebrale. Quanto abbiamo riferito è sufficiente a richiamare l'attenzione su questo grave inconveniente e sulla opportunità di tenerlo presente particolarmente nei pazienti nei quali esistano anche lievi lesioni vascolari cerebrali di tipo arteriosclerotico.

*Ganglioplegici e circolazione coronarica.* - Dati sperimentali e clinici ci permettono di affermare che quando l'ipotensione non raggiunge livelli molto bassi la circolazione coronarica si mantiene normale, d'altra parte non si hanno elementi per affermare una azione diretta sul cuore da parte dei sali di metonio (Paton e Zaimis, 1952).

Un trattamento prolungato con ganglioplegici nell'ipertensione essenziale può invece permettere un notevole miglioramento della funzionalità cardiaca. Questo è dimostrato alle volte anche da regressione di alterazioni elettrocardiografiche. Questi risultati favorevoli sull'efficienza della circolazione coronarica sono facilmente intuibili quando si pensi che i ganglioplegici, producendo una vasodilatazione generale e diminuendo le resistenze periferiche, riducono conseguentemente anche il lavoro del cuore. A questo proposito alcuni autori hanno pensato di poter ottenere con questo mezzo miglioramenti sintomatici in pazienti affetti da angina pectoris. È noto che l'incidenza di angina pectoris nell'iperteso può essere presente anche nel 20 % dei casi (Schottstaed e Sokolow, 1953), mentre il 13 % di ben 1264 pazienti ipertesi controllati da Goldring e Chasis (1944) morirono di trombosi coronarica. In altra sede (Melli e Bartorelli, 1950) abbiamo avuto occasione di ricordare come l'angina pectoris dell'iperteso può essere il risultato di un aumentato lavoro del miocardio e di una sproporzione tra l'irrorazione coronarica e la domanda del muscolo cardiaco ipertrofico; in questi casi un'abbassamento della pressione, diminuendo il lavoro del cuore, può migliorare le condizioni d'irrorazione coronarica e far scomparire i primi segni dell'insufficienza ventricolare.

Quando però la caduta pressoria è assai pronunciata o si giunge ad un vero collasso in pazienti con sofferenze coronariche funzio-

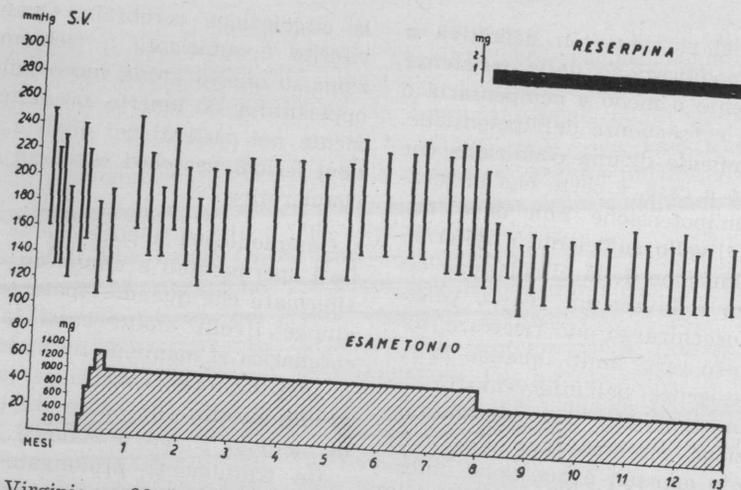


FIG. 3. S. Virginia, a. 36. Ipertensione essenziale con fundus oculare di grado I, segni di sovraccarico ventricolare sinistro, funzionalità renale normale. Dimostrazione di terapia associata con esametonio e reserpina per via orale.

nali o dovute a causa anatomica si possono avere inconvenienti di notevole importanza pratica. E' evidente che la diminuita pressione diastolica nell'aorta può condurre ad una diminuzione del flusso coronarico e quindi ad un'ischemia miocardica o ad un infarto cardiaco (Hayward, 1952): trattati evidentemente del grado d'ipotensione provocata dal ganglioplegico. Pertanto alcuni autori (Morrison, 1953; Enderby e Pelmore, 1951; Schroeder, 1952) preferiscono non trattare con ganglioplegici ipertesi anginosi. Vi è tuttavia chi giustifica l'uso dei sali di metonio nell'angina degli ipertesi purché vengano somministrati con molte cautele e sotto la continua sorveglianza dei sanitari (Doyle e Kilpatrick, 1954). A conclusione possiamo affermare che l'uso dei ganglioplegici ha una controindicazione in tutti quei casi in cui esiste una lesione anatomica delle coronarie. Questi medicinali dovranno essere usati con molta precauzione, nelle persone anziane in cui sono assai più frequenti le manifestazioni arteriosclerotiche, tanto più che in questi casi è più grave il pericolo di collasso data la maggiore sensibilità degli arteriosclerotici all'azione dei ganglioplegici, come anche noi abbiamo potuto osservare. In un'ipertesa essenziale di oltre settantanni con arteriosclerosi generalizzata, siamo riusciti a mantenere entro limiti pressoché

normali la pressione arteriosa con ottima irrorazione dei parenchimi usando dosi intramuscolari di esametonio di 5-8 mg giornalieri per la durata di quasi due anni (cfr. Bartorelli e Rumolo, 1953).

*Ganglioplegici e circolazione renale.* - Di notevole importanza è lo studio degli effetti dei ganglioplegici sulla circolazione renale perché è proprio attraverso il rene che avviene l'eliminazione di queste sostanze. Young e coll. (1951) hanno precisato che nell'uomo l'escrezione avviene quasi esclusivamente per un processo di filtrazione glomerulare ed in minor parte per un processo di secrezione tubulare; dato dunque questo modo di eliminazione delle sostanze ganglioplegiche è evidente che quanto più esse inducono ipotensione e caduta della pressione effettiva di filtrazione, tanto più sono trattenute nell'organismo. Quando l'ipotensione indotta dai sali di metonio è molto marcata si possono osservare oliguria estrema ed anche anuria.

Gli studi della funzionalità renale col metodo delle clearances sono tutti concordi nel confermare una diminuzione della filtrazione glomerulare e del flusso renale nei pazienti trattati con questi medicinali.

I soggetti con malattie renali più o meno gravi risponderebbero all'azione dei ganglioplegici allo stesso modo dei soggetti nor-

mali o ipertesi senza lesioni renali. Tuttavia nei pazienti con lesioni renali il ritorno a valori normali di filtrazione glomerulare è assai più lento che in soggetti a rene normale (Moyer e Mills, 1953). Altro dato che può avere interesse nello stabilire eventuali controindicazioni all'uso dei ganglioplegici nei pazienti affetti da lesioni renali o da ipertensione è rappresentato dalle variazioni nell'eliminazione del sodio nei soggetti con ipotensione ortostatica od ipotesi per azione dei bloccanti gangliari. Infatti l'escrezione renale del sodio diminuisce nettamente con l'assunzione della posizione eretta da parte del paziente affetto da ipotensione ortostatica (Bachman e Youmans, 1953); mentre per azione del  $C_6$  è stata dimostrata una marcata riduzione nell'eliminazione del sodio e dell'acqua (Moyer e Mills, 1953). Sappiamo d'altronde quanto sia utile in pazienti ipertesi ed in nefropatici una dieta priva di sodio: pertanto la ritenzione di sodio dovuta al ganglioplegico può essere per essi dannosa.

A conclusione di quanto finora riferito sui rapporti fra funzionalità renale ed azione delle sostanze bloccanti gangliari, possiamo affermare che costantemente si osserva una diminuzione della filtrazione glomerulare, del flusso plasmatico renale, una contrazione della diuresi e ritenzione di sodio. Tali alterazioni della funzionalità renale sono facilmente reversibili nei soggetti normali nei quali non si sia giunti ad una notevole e duratura ipotensione, ed anche nei soggetti in cui non esista un grave danno renale. Particolari precauzioni dovranno essere rivolte all'uso di queste sostanze nei soggetti anziani e negli arteriosclerotici in genere; dovranno essere esclusi dal trattamento tutti quei pazienti nei quali il danno renale sia particolarmente evidente e pronunciata la ritenzione azotata. Anche nei pazienti con alterazioni funzionali di lieve grado, ogni terapia ipotensiva con ganglioplegici dovrà essere condotta con grande prudenza.

Nella nostra casistica abbiamo avuta netta l'impressione che l'uso dell'esametonio negli ipertesi con grave compromissione renale e ritenzione azotata comportasse un

peggioramento della funzionalità renale, nonostante che qualche autore (Harington e Rosenheim, 1954) abbia potuto constatare che in questi soggetti possa anche mantenersi una buona funzionalità renale ed alle volte si possa notare qualche miglioramento.

*Ganglioplegici ed ipoglicemia insulinica.* - L'osservazione che la somministrazione simultanea di esametonio ed insulina potenzia l'azione ipoglicemica di quest'ultima può avere importanza nel trattamento con ganglioplegici ed in particolare nel caso di pazienti diabetici.

Schachter (1951) ha dimostrato che nel cane l'esametonio provoca un'aumentata sensibilità all'insulina, paragonabile a quella ottenibile nello stesso animale con la simpaticectomia chirurgica (McDonough, 1939).

Questo potenziamento è dovuto probabilmente al fatto che manca, in conseguenza del blocco dell'innervazione simpatica delle surrenali, la secrezione di adrenalina che normalmente viene prodotta dall'ipoglicemia e ne controbilancia gli effetti (Cannon e coll., 1924).

Counihan (1951) ha osservato anche una marcata e costante diminuzione della glicemia in 5 pazienti ipertesi per effetto della somministrazione di 20-50 mg di Bromuro di esametonio. Pertanto consiglia la somministrazione del medicamento dopo i pasti e, se compare un senso di debolezza, consiglia l'assunzione di cibi ricchi di zucchero.

E' interessante infine ricordare che alcuni sintomi dell'ipoglicemia insulinica quali la sudorazione, la palpitazione, l'ansietà, possono non comparire o risultare attenuati per azione dell'esametonio (Laurence e Stacey, 1951). L'importanza pratica di questa osservazione sta nel fatto che un diabetico in trattamento insulinico che riceve esametonio od altro ganglioplegico può andare incontro ad ipoglicemia con perdita della coscienza senza presentare alcuno dei comuni sintomi atti a svelare il suo stato.

*Mezzi per combattere gli effetti dannosi del blocco simpatico.* - Gli effetti dannosi del blocco simpatico possono riassumersi nelle conseguenze sulla circolazione generale e

sulle circolazioni distrettuali di uno stato di ipotensione arteriosa troppo intenso e prolungato. Essi possono essere evitati sia con una scelta accurata dei pazienti sia con un'accurata condotta terapeutica.

Nelle persone anziane soprattutto, per i fatti arteriosclerotici da cui sono generalmente affette e per la particolare sensibilità all'azione ipotensiva dei gangliolitici, sarà sempre opportuno saggiare prima la tolleranza con dosi basse del farmaco. In tutti i soggetti in cui per danno arteriosclerotico o per qualsiasi altro motivo esista una grave compromissione funzionale dei parenchimi più nobili (cervello, cuore e rene) sarà prudente evitare l'uso di queste sostanze. Ed anche ove questi danni funzionali saranno più lievi varrà essere prudenti onde evitare un aggravamento di situazioni già compromesse.

Nel caso specifico degli ipertesi essenziali, categoria che potrà largamente attingere a questa terapia, la nostra esperienza ci consiglia di evitare ogni eccessiva ipotensione. Buoni risultati possono ottenersi anche senza riportare la pressione a valori fisiologicamente normali, anzi ogni qualvolta si è raggiunta questa situazione emodinamica i pazienti hanno presentato una sintomatologia soggettiva incompatibile con normali condizioni di vita. E' sufficiente alle volte, come

già abbiamo avuto occasione di ricordare, mantenere l'iperteso ai suoi livelli pressori basali per avere un buon successo terapeutico scervo da qualsiasi incidente secondario.

Tuttavia nonostante le precauzioni prese può accadere che il blocco simpatico comporti un'eccessiva ipotensione ed alle volte un grave stato di collasso. Le modeste ipotensioni possono essere risolte facendo assumere la posizione clinostatica al paziente con gli arti sollevati rispetto al tronco. In caso di collasso bisognerà utilizzare dei farmaci ad azione vasocostrittiva periferica, di cui il più attivo ed il più indicato è la 1-noradrenalina.

Grande importanza ai fini pratici hanno la via ed il modo di somministrazione della sostanza. La somministrazione in dose singole di  $\frac{1}{2}$ -1 mg per via endomuscolare ed endovenosa può provocare gravi inconvenienti per il brusco ed imponente aumento di pressione che si può ottenere. Infatti è noto che i ganglioplegici potenziano nettamente l'azione di varie sostanze vasocostrittive e della 1-noradrenalina in particolare (Moe, 1948; Page e Taylor, 1947; Bartorelli e coll., 1953 e 1954) tanto che nella pratica clinica è possibile indagare l'esistenza eventuale di feocromocitoma dalla risposta ipertensiva all'esametonio od al TEA.

In un paziente in collasso da esame-tonio

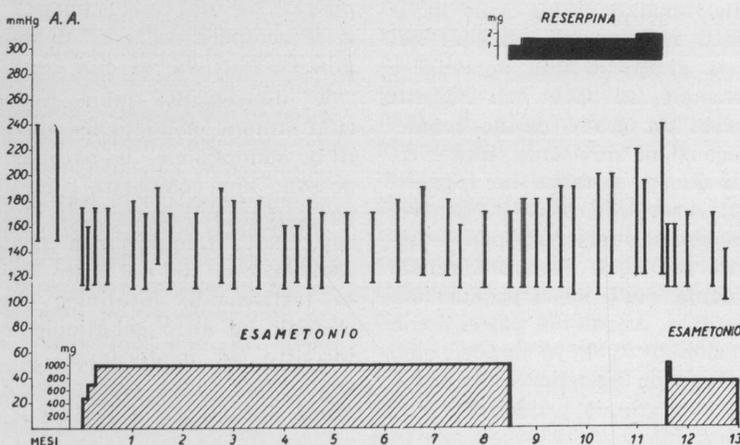


FIG. 4. A. Alfonso, a. 60. Ipertensione essenziale con furdus oculare di grado IV, segni di sovraccarico ventricolare sinistro, funzionalità renale normale. La sostituzione di reserpina al trattamento orale con esame-tonio è incapace di mantenere la pressione arteriosa ai valori precedentemente raggiunti col ganglioplegico.

si potranno quindi avere delle risposte ipertensive abnormi per l'introduzione massiva di 1 mg di 1-noradrenalina sia per via venosa che endomuscolare. E' consigliabile, in caso di collasso, seguire il metodo dell'infusione continua a gocce; i valori di pressione raggiunti in ciascun momento dell'infusione permetteranno di stabilire il numero di gocce-minuto da infondere. In un nostro caso abbiamo potuto risolvere una grave condizione di collasso servendoci di questa tecnica (vedi fig. 2).

*b) Inconvenienti dovuti al blocco gangliare parasimpatico.*

*Azione sul tubo digerente.* Le manifestazioni dovute al blocco parasimpatico si osservano particolarmente a carico del tubo digerente tanto che l'uso dei ganglioplegici è indicato nella terapia di alcune malattie che colpiscono questo apparato. In queste condizioni morbose si osservano per contemporaneo blocco dei gangli simpatici effetti dannosi, che ne limitano l'applicazione terapeutica.

E' noto che la somministrazione di esametonio diminuisce la secrezione gastrica, e può condurre all'acloridria; inibisce la motilità gastrica alle volte completamente e per varie ore; rallenta lo svuotamento gastrico e dell'intestino tenue (Kay e Smith, 1950; Riddel, 1951; Douthwaite e Thorne, 1951). Queste azioni farmacologiche possono essere così accentuate da portare ad intolleranza gastrica ed anche ad ileo paralitico. Con estrema frequenza è osservabile stipsi. Nella nostra casistica la stipsi è stata riscontrata in oltre il 50 % dei casi, a conferma di quanto è stato riportato dalla generalità degli autori che si sono interessati dell'argomento. In letteratura (Mackey e Shaw, 1951; Thomas e Williams, 1951; Lyons e Lord, 1951; Freis e coll. 1952; Schroeder, 1952) sono riportati alcuni casi di ileo paralitico in soggetti trattati con esametonio per via orale ed è interessante ricordare che in due di questi venuti a morte l'esame necroscopico dimostrò che l'intestino tenue e particolarmente il digiuno erano abnormemente dilatati con presenza di ileo paralitico, congestione, edema ed una notevole quantità di liquido nella cavità.

Istologicamente lo stomaco mostrava piccole necrosi superficiali con modesta infiltrazione cellulare. Il digiuno e l'ileo mostravano marcata necrosi della mucosa; la submucosa ed i vasi linfatici erano dilatati. Le necrosi erano secondarie alla pressione esercitata dall'accumulo di liquido e gas nell'intestino (Thomas e Williams, 1951; Mackey e Shaw, 1951).

Oltre a queste manifestazioni a carico della motilità del tubo digerente il blocco parasimpatico può con frequenza dare inibizione della secrezione salivare con fastidioso senso di secchezza alla bocca.

Che tutti questi disturbi siano almeno in gran parte dovuti al blocco parasimpatico è dimostrato dalla possibilità di prevenirli o curarli con medicamenti ad azione parasimpatico-mimetica. Nei nostri pazienti abbiamo potuto alleviare la maggior parte di questi disturbi con l'uso di prostigmina (1-2 compresse al dì) per os. Si è dimostrato efficace anche l'uso di beta-metilcolina (urecolina da 5 a 20 mg 2-3 volte al dì per via sublinguale, od altre sostanze ad azione acetilcolinica.

In caso di stipsi non ostinata sarà tuttavia possibile ottenere buoni risultati col semplice uso di olio di paraffina per os o per supposte, o con l'uso di qualche blando colagogo.

In ogni caso se la stipsi è ostinata e ribelle ad ogni terapia, dopo alcuni giorni è opportuno sospendere il trattamento.

*Azione su altri organi ed apparati.* - Altrettanto frequenti sono i disturbi dell'accomodazione: essi tuttavia non sono mai di grado tale da obbligare da soli ad interrompere la terapia.

Meno frequente, ma più dannoso effetto secondario è la ritenzione vescicale.

L'azione dei ganglioplegici sulla funzione vescicale si manifesta principalmente per il blocco dei gangli parasimpatici: è noto infatti che gli impulsi efferenti trasmessi attraverso le vie simpatiche non giocano un ruolo importante nel normale atto della minzione (Denny-Brown e Robertson, 1933; Langworthy e coll., 1933; Langworthy e Kolb, 1940). Uno studio accurato sugli effetti del blocco dei gangli autonomi sulla

vescica urinaria nell'uomo (Nesbit e coll. 1947) ha permesso di stabilire che il TEA agisce sulla vescica normale ed anormale producendo una parziale o totale assenza di contrazioni del detrusore vescicale. Per dosi elevate di TEA si ha blocco quasi completo nei gangli ed i pazienti sono nell'impossibilità di svuotare la vescica. Se le dosi sono inferiori il blocco è parziale a livello dei gangli, e ne risulterà un incompleto svuotamento della vescica nella quale verrà a trovarsi un notevole residuo urinario. È stato inoltre osservato che la capacità di adattamento della vescica ad un aumento del volume di liquido con identica pressione intravesicale non è modificato dall'azione del ganglioplegico.

Dal punto di vista clinico l'uso di queste sostanze ha provocato con una certa frequenza una ritenzione vescicale per quanto siano piuttosto rari i casi in cui è stata segnalata una completa incapacità della minzione. Tuttavia per le conseguenze che può avere tale disturbo sarà sempre opportuno controllare i pazienti onde evitare ogni inconveniente di questa natura.

Dato il meccanismo patogenetico di queste modificazioni è naturale che si possa ovviare ad esse con l'uso di sostanze parasimpaticomimetiche del tipo e nelle stesse dosi fissate per i disturbi del tubo digerente.

2°) EFFETTI SECONDARI DOVUTI A CAUSE DIVERSE DAL BLOCCO GANGLIARE.

a) *Fenomeni tossici da Br, I e da esametonio.*

I sali di TEA e di Metonio che vengono usati nella pratica clinica sono composti in cui l'anione è sempre rappresentato da uno degli alogeni I, Br, Cl: più recentemente è entrato nell'uso il bitartrato di esametonio.

È di notevole importanza conoscere i rapporti ponderali tra i sali esametonicici e la loro frazione cationica attiva:

100 mg di C <sub>6</sub> Cl	= 74	mg di Ione C <sub>6</sub>
100 » » C <sub>6</sub> Br	= 55,5	» » » »
100 » » C <sub>6</sub> I	= 45	» » » »
100 » » C <sub>6</sub> Bitartrato	= 39	» » » »

L'osservazione dei dati della Tabella surriportata permette di considerare due fattori

di notevole importanza pratica e che possono essere causa d'inconvenienti anche gravi.

Uno è rappresentato dalle notevoli differenze nell'attività di pesi uguali di sali diversi e l'altro dall'elevato contenuto di alogeni di questi sali.

Per chi abbia scorso la letteratura sui ganglioplegici in terapia si sarà accorto della notevole confusione che è stata creata nel non precisare se la posologia era da riferirsi al sale od al catione attivo esametonico. Anche il confronto dei risultati dei diversi autori è reso alle volte impossibile dalla mancata precisazione di questo dato. Questo inconveniente può essere aumentato dal fatto che le stesse case farmaceutiche non precisano alle volte la posologia in mg di ione attivo.

Data l'importanza che può avere la differenza di anche pochi milligrammi di ione metonico, specie quando è usato per via venosa, noi riteniamo che sia bene riferirsi in ogni occasione ai milligrammi di catione metonico attivo. Saranno così evitati inconvenienti alle volte irreparabili.

D'altra parte quando noi introduciamo notevoli quantità di questi sali, per lungo periodo di tempo, andiamo incontro a degli inconvenienti che sono la conseguenza di una abbondante introduzione dell'alogeno che costituisce il sale metonico.

La posologia giornaliera di catione metonico può raggiungere anche 3 g: ora noi con una tale dose introduciamo anche circa g 1,35 di bromo, oppure g 1,65 d'iodio oppure g 0,78 di cloro. La ritenzione nell'organismo di questi alogeni può comportare fatti d'intossicazione sui quali è bene richiamare l'attenzione. Fenomeni tossici da ritenzione di cloro non ne sono stati descritti, d'altra parte poco usati sono i cloruri, particolarmente quelli metonici per la loro igroscopicità.

Anche i fenomeni di jodismo non sono molto frequenti. Nella nostra casistica abbiamo tuttavia dovuto sostituire in qualche caso l'ioduro di esametonio con il tartrato di esametonio a causa della comparsa di qualche sintomo tossico da jodio, come congiuntivite, infiammazione delle mucose delle

prime vie aeree e bronchiali con aumento della secrezione di muco, e tosse.

Assai più frequentemente descritti sono i fenomeni di bromismo che, come vedremo, possono essere aggravati dalle diete ipoclorosodiche che molte volte sono praticate dai pazienti specie se ipertesi. E' noto infatti che un trattamento con bromuri può provocare una serie di manifestazioni tossiche dovute in parte agli ioni Br medesimi, ma in parte anche alla mancanza di ioni Cl. La diminuzione di cloruri nell'alimentazione facilita l'apparizione del bromismo.

Oltre ai disturbi a carico della cute e delle mucose delle vie respiratorie si osservano alterazioni nella funzionalità gastrica ed intestinale e, se il trattamento è prolungato, può manifestarsi diminuzione della memoria, apatia, cefalea, alterazioni della sensibilità e della motilità.

Dato che fenomeni tossici da alogeni possono essere potenziati da diete povere di NaCl, primo provvedimento sarà dunque quello di evitare tali diete quando si usino in particolare i bromuri. Opportuno in quest'ultimo caso il dosaggio dei bromuri serici e qualora si notino valori superiori a 75 mg % cc sarà bene sospendere la terapia.

E' utile in casi di intolleranza da Br la sostituzione con altro sale quale il bitartrato che secondo la nostra esperienza può essere usato invece del bromuro pur ottenendo gli stessi risultati terapeutici qualora si somministrino quantità eguali di ione esametionico attivo.

Altro mezzo per evitare l'azione tossica dovuta all'accumulo di un alogeno potrebbe essere rappresentato dalla somministrazione in successivi cicli di diversi sali o meglio ancora prodotti misti in modo da abbassare il contenuto dei singoli anioni. Questo modo di somministrazione non ci risulta tuttavia sia stato ancora provato nella pratica clinica.

Riteniamo utile richiamare ora l'attenzione su due casi di nostra osservazione in cui si manifestarono dei fatti tossi-allergici cutanei che dobbiamo ritenere dovuti all'esametonio. Una paziente era addetta alla preparazione delle compresse di bitartrato di esametonio e l'altra era in trattamento

con lo stesso preparato per via orale. Nel primo caso trattavasi di una dermatosi polimorfa che aveva colpito le parti scoperte ed in particolare la cute del viso e del collo e che scomparve appena fu tolta la paziente dall'ambiente di lavoro. Nell'altro caso trattavasi di una donna dell'età di 47 anni con grave ipertensione, trattata in un primo tempo con g 1,250 di bromuro di esametonio pro die, che permise un buon controllo dei valori pressori. Tale trattamento fu sospeso perché non fu possibile il controllo diretto della paziente. Dopo 5 mesi fu ripreso con esametonio bitartrato per os alla dose di mantenimento di 750 mg giornalieri. Dopo 20 giorni di terapia si manifestò una dermatosi di tipo polimorfo costituita da estese chiazze eritematose sulla quali si notavano numerosissimi elementi papulo vescicolosi flittenuari. La dermatosi era localizzata prevalentemente agli arti inferiori e superiori; in quest'ultima sede il contenuto delle flittene appariva chiaramente emorragico. All'arto inferiore di destra, in corrispondenza di un focolaio dermitico varicoso di antica data, si notava, oltre all'eritema con vescico papule, anche un discreto edema. Al collo ed alle cosce le manifestazioni erano prevalentemente eritematose, con radi elementi papulo vescicolari, mentre al tronco si notavano, irregolarmente distribuiti, piccoli raggruppamenti di vescico papule. La dermatosi era intensamente pruriginosa. Su tutto l'ambito cutaneo si rivelava un intenso dermografismo.

L'obiettività della dermatosi, la sua insorgenza acuta, la sua evoluzione (con gettate successive di elementi papulo vescicolari e con fasi di attenuazione e recrudescenza dell'eritema), il prurito intenso, i segni di aumentata permeabilità capillare cutanea (flittene emorragiche) orientano verso l'interpretazione di quadro cutaneo di tipo tossi-allergico. Anche il criterio terapeutico è in armonia con tale interpretazione: la dermatosi ha infatti risentito beneficamente degli effetti degli anti-istaminici, degli anti allergici (calcio, vitamina C, iposolfito), dei modificatori della permeabilità capillare (vit. P) e delle applicazioni locali antiflogistiche

(impacchi borici, acido tannico, permanganato, polveri aspersorie, paste porose all'acqua).

Sommerville e Allan (1951) riportano un caso di dermatosi piuttosto grave in una ipertesa essenziale di 45 anni. Ma in essa il trattamento era stato condotto con bromuro di esametonio per complessivi g 53,600 distribuiti in 25 giorni. Non è quindi possibile affermare se la dermatosi fosse dovuta ad intossicazione bromica od allo ione metonico.

Per quanto queste manifestazioni possano essere rare durante il trattamento con esametonio tuttavia la possibilità della loro esistenza deve essere pure tenuta presente.

#### b) Azione curarisimile dei ganglioplegici.

E' nota da tempo l'azione curarisimile di alcuni sali quaternari di ammonio e dei sali di onio in generale (cfr. Bartorelli, 1934-1935) (\*). Questi sali provocano un eterocronismo neuro-muscolare paragonabile a quello del curaro. In uno studio sugli effetti dell'ioduro di tetraetilammonio sulla cronassia neuro-muscolare abbiamo potuto in seguito (Bartorelli, 1939) mettere in evidenza un'iniziale e costante diminuzione del valore della cronassia del muscolo; in questo primo periodo di azione del farmaco non si stabilisce mai un eterocronismo neuro-muscolare in quanto il rapporto fra la cronassia del nervo e quella del muscolo non raggiunge il valore di 2/1. L'eterocronismo curarizzante si manifesta in secondo tempo per prolungata immersione del preparato neuro-muscolare nella soluzione di TEA, in conseguenza dell'innalzamento della cronassia muscolare.

L'uso clinico del TEA avvenuto in questi ultimi anni ha permesso di confermare questa azione curarisimile che tuttavia non sembra essere frequente ad osservarsi e solo per dosi particolarmente elevate.

Per quanto concerne i sali di metonio non sembra vi sia una così marcata azione curarisimile. Paton e Zaimis (1952) hanno fat-

to osservare che col diminuire della catena fra gli atomi dell'azoto quaternario, l'azione neuro-muscolare di questi sali diminuisce rapidamente con i derivati nonano e eptano, per divenire trascurabile con l'esametonio. Tuttavia grandi dosi di esametonio possono potenziare la d-tubocurarina.

Questi dati hanno importanza per la pratica chirurgica nella ipotensione controllata. Su ciò hanno richiamata l'attenzione Wylie e Churchill-Davidson (1951), i quali osservarono che i pazienti nei quali era stata somministrata un'ampia dose di C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub> avevano bisogno di una quantità assai minore di mistura anestetica. In due soggetti a cui furono somministrati 100 mg di C<sub>6</sub> oltre alla caduta di pressione fu osservata astenia muscolare generalizzata preceduta da un lieve spasmo del massetere tipico dell'azione depolarizzante del decametonio. Pure Bromage (1951) con l'uso di C<sub>6</sub> osservò in quattro volontari debolezza muscolare generalizzata e suggestive manifestazioni ergometriche di blocco neuro-muscolare.

#### c) Inconvenienti del trattamento con ganglioplegici in ostetricia.

Gl'inconvenienti comuni alla somministrazione dei ganglioplegici in medicina e chirurgia hanno lo stesso significato in campo ostetrico. Precauzioni maggiori necessiteranno per pazienti in gravidanza per le ripercussioni che la caduta pressoria può avere sulla circolazione utero-placentare con conseguenze letali per il feto.

Young (1952) ha dimostrato che l'esametonio passa liberamente attraverso la barriera placentare. Se viene mantenuta una costante concentrazione di esametonio nel sangue questo aumenta nel liquido amniotico fino a superare i valori plasmatici, tanto da persistere in esso anche dopo qualche tempo dall'interruzione della somministrazione. Se il cordone ombelicale del feto viene tagliato, allora il contenuto in esametonio del liquido è molto basso, la qual cosa indica che esso raggiunge il liquor attraverso le urine fetali. Questo dato è stato confermato con analisi del liquido amniotico da parte di Morris (1953). Naturalmente il feto può riassorbire dal liquido una certa

(\*) Ing ha adottato la denominazione generica di Sali di onio per gli ioni del tipo ammonio-solfonio ecc. (Ing e Wright, 1953).

quantità di esametonio. Non è da escludere che l'azione ganglioplegica dell'esametonio sul tubo digerente del feto spieghi la morte per ileo paralitico ed il ritardo del passaggio di meconio nei due casi osservati da Morris.

Naturalmente queste osservazioni necessitano di ulteriore conferma per quanto l'interpretazione che ne viene data sia quanto mai plausibile.

Indipendentemente dall'indicazione che può avere l'uso dei ganglioplegici nelle ipertese in gravidanza e nell'eclampsia in particolare e degli inconvenienti comuni a questi ganglioplegici è opportuno tener presente anche le conseguenze che una tale terapia può avere sulla vita del feto.

### CONCLUSIONI

Dall'insieme dei dati riportati in questa relazione risultano ad un tempo i vantaggi e gli inconvenienti della terapia con ganglioplegici nel campo della medicina.

Indubbiamente i sali di metonici posseggono un'attività ipotensiva assai pronunciata sia nel soggetto normale che nell'iperteso essenziale. Ai fini pratici di una terapia nell'ipertensione essenziale, vi sono tuttavia delle limitazioni che dipendono dalla maggiore o minore gravità dello stato morboso e dalla particolare situazione che questo alterato stato emodinamico ha determinato nei diversi parenchimi. Non vi è dubbio che esistano lievi ipertesi nei quali un trattamento con esametonio o simili rappresenta un provvedimento che, dati i rischi che comporta, può essere sostituito da altre terapie meno impegnative, mentre d'altra parte esistono pazienti in cui una crisi ipertensiva grave e minacciosa per l'integrità di parenchimi nobili, può essere vinta dal pronto uso di un ganglioplegico. Potranno beneficiare di questo trattamento anche gli ipertesi di tipo maligno o nei quali già esistano lesioni vascolari del fondo oculare, insufficienza ventricolare sinistra o gravi crisi cefalalgiche, ed infine gli ipertesi asintomatici ma nei quali gli elevati valori pressori, particolarmente diastolici, rappresentano già di per sé un elemento di gravità. Tuttavia

l'adozione di questa terapia con ganglioplegici comporta degli inconvenienti che ne limitano assai l'applicazione pratica. Questi inconvenienti, come si è visto, sono di due categorie. Nella prima possiamo comprendere quelli di natura specifica, in quanto questi sono strettamente legati all'azione farmacologica stessa che il medico si propone di utilizzare. E' chiaro che questi inconvenienti non sono eliminabili, ma solo riducibili nel senso cioè che non conviene approfondire il blocco gangliare al di là dei limiti che sono richiesti per ottenere l'effetto terapeutico, ed è consigliabile non utilizzare od utilizzare con molta cautela questi medicamenti in quei malati nei quali è più facile produrre i maggiori inconvenienti con una marcata ipotensione (soggetti con grave arteriosclerosi generalizzata o localizzata a certi organi come il cervello, i reni, il cuore od il miocardio; diabetici e pazienti con gravi insufficienza renale).

La seconda categoria d'inconvenienti è di natura aspecifica in quanto ci troviamo di fronte a dei fenomeni che non sono legati indissolubilmente all'azione bloccante gangliare, ed in questo campo è quindi sperabile che l'indagine farmacologica futura porti a dei notevoli progressi.

In campo d'inconvenienti dovuti all'uso orale dei ganglioplegici abbiamo richiamata l'attenzione sulla necessità di usare dosaggi elevati con evidente aumento dell'incidenza dei fenomeni indesiderati, primo fra tutti il blocco parziale dei gangli parasimpatici addominali con le ben note conseguenze. Onde evitare questo inconveniente un recente tentativo di associazione terapeutica dell'esametonio con la reserpina ci permette d'intravedere qualche favorevole soluzione. Abbiamo infatti potuto osservare come tale associazione per via orale permetta di diminuire le dosi di esametonio efficaci (vedi fig. 3) col vantaggio di togliere alcuni dei disturbi a carico del tubo digerente sia per la dose minore di ganglioplegico somministrata, sia per l'azione specifica della reserpina sulla motilità intestinale che neutralizza quella opposta del ganglioplegico.

E' interessante osservare che la semplice somministrazione di reserpina (fig. 4) in al-

cuni casi, non è capace di ottenere quanto è possibile con l'associazione dei due farmaci. Attraverso dunque questa associazione, come con altre già tentate o da tentare si possono intravedere nuove possibilità terapeutiche da parte dei ganglioplegici con margini di sicurezza assai più ampi di quelli oggi esistenti.

Un'altra difficoltà che appare essere stata finora trascurata dagli autori è quella della misura sia pure approssimativa dell'entità del blocco gangliare prodotta dai farmaci. Si è visto come le ricerche di Paton e Zaimis (1952) dimostrino che il blocco non è mai totale, osservazione questa che poteva essere anche in un certo senso prevista, dato che è estremamente improbabile che la soppressione brusca e totale di tutte le funzioni del sistema nervoso vegetativo sia compatibile con la vita. Quando si lavora sugli animali da esperimento è un problema relativamente semplice il determinare quantitativamente l'entità del blocco prodotto in una determinata funzione neurovegetativa ed anche allora il blocco è costante solo se si mantiene costante il numero e la frequenza degli impulsi nervosi che arrivano alle sinapsi. Ne sono riprova, sia pure in altro campo, le ricerche di Bruno, Volta e Zanchetti (1951) che hanno dimostrato che un blocco atropinico completo per una stimolazione vagale a bassa frequenza diventa incompleto quando aumenti la frequenza degli impulsi vagali. Anche per l'azione atonizzante dei prodotti curarici e dei sali di onio è stato dimostrato da Bremer (1952) che essa varia essendo maggiore sull'ipertono e sugli stati di spasticità che sul muscolo normale. Queste premesse sperimentali, sia pure per ora soltanto frammentarie, ci fanno comprendere che le stesse dosi di farmaco avranno effetti diversi in un paziente normale ed un iperteso essenziale.

Nel campo clinico l'impossibilità di eseguire i numerosi controlli che sono alla portata di mano di ogni sperimentatore, rende la situazione ancora più incerta. Non v'ha dubbio che molti dei cosiddetti inconvenienti specifici scomparirebbero — e gran parte di quanto abbiamo detto nella prima parte di questa relazione sarebbe superflua

— se avessimo la possibilità di « tarare » caso per caso l'azione del farmaco che noi somministriamo.

In questo campo la clinica deve rivolgersi con fiducia all'indagine sperimentale, perché solo da questa potranno risultare nuovi metodi necessariamente incruenti che possano essere applicati all'uomo. Un metodo che non è stato forse elaborato come meritava è rappresentato dalla prova ortostatica, basandosi sul fatto che i fenomeni di regolazione antigravitaria del circolo sono i primi ad essere interessati dai ganglioplegici.

Queste limitazioni possono solo spingere clinici e biologi ad ulteriormente osservare e sperimentare, ma non devono farci dimenticare che l'introduzione nella terapia medico-chirurgica delle sostanze ganglioplegiche rappresenta un indiscutibile progresso. Sarà compito dell'indagine futura estenderne le applicazioni e renderle al tempo stesso più sicure per il paziente.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) ARNOLD P. e ROSENHEIM M. L.: *Lancet*, 1949, II, 321-323. — 2) ARNOLD P., GOETZ R. H. e ROSENHEIM M. L.: *Lancet*, 1949, II, 408-410. — 3) BACHMAN D. M. e YOUNG W. B.: *Circulation*, 1953, 7, 413-421. — 4) BACKER M.: *Angiology*, 1953, 4, 207-209. — 5) BALL J. D.: *Lancet*, 1950, 259, 650-650. — 6) BARTORELLI C.: *Ateneo Parmense*, 1934, 6, 318-335. — 7) BARTORELLI C.: *Arch. ital. Biol.*, 1935, 93, 170-174. — 8) BARTORELLI C.: *Soc. it. Biol. sper.*, 1939, 14, 207-208. — 9) BARTORELLI C.: *Boll. Soc. it. Biol. sper.*, 1939, 14, 208-209. — 9 bis) BARTORELLI C.: *Journées Thérap. de Paris*, G. Doin, Paris, 1953, 177-204. — 10) BARTORELLI C., CARPI A. e CAVALCA L.: *Brit. J. Pharmacol. a. Chem.*, 1954, 9, 476-480. — 11) BARTORELLI C., CAVALCA L. e CARPI A.: *Atti del XV Congresso della Soc. Ital. di Cardiologia*, Viareggio, 12-13 giugno 1953. — 12) BARTORELLI C. e FOLLI G.: *Atti del XV Congresso della Soc. Ital. di Cardiologia*, Viareggio, 12-13 giugno 1953. — 13) BARTORELLI C. e RUMOLO R.: *Clin. Terap.*, 1953, 5, 3-39. — 14) BARTORELLI C. e ZANCHETTI A.: *Rec. Progressi Medicina*, 1953, XIV, 470-493. — 15) BREMER F.: *Ergbn. Physiol.*, 1932, 34, 678-740. — 16) BROMAGE P. R.: *Brit. Med. J.*, 1951, II, 177-177. — 17) BRUNO F., VOLTA A. e ZANCHETTI A.: *Arch. Sci. Biol.*, 1951, 35, 360-379, 380-392, 393-401. — 18) BYROM F. B.: *Lancet*, 1954, II, 201-211. — 19) BYROM F. B. e DODSON L. F.: citato in Melli e Bartorelli. — 20) CANNON W. B., Mc IVER M. A. e BLISS S. W.: *Amer. J.*

- Physiol., 1924, 69, 46-66. — 21) COUNIHAN T.: J. Irish Med. Ass., 1951, 28, 94-94. — 22) CRUMPTON C. W. e MURPHI Q. R.: J. Clin. Invest., 1952, 31, 622-622. — 23) DENNY-BROWN D. e ROBERTSON E. G.: Brain, 1933, 56, 397-463. — 24) DOUTHWAITE A. H. e THORNE M. G.: Brit. Med. J., 1951, I, 111-114. — 25) DOYLE A. E. e KILPATRICK J. A.: Lancet, 1954, I, 905-908. — 26) ENDERBY G. E. H. e PELMORE J. F.: Lancet, 1951, 260, 663-666. — 27) FREIS D. E., FINNERTY F. A., SCHNAPER H. W. e JOHNSON R. L.: Circulation, 1952, 5, 20-27. — 28) GOLDRING W. e CHASIS H.: *Hypertension and hypertensive disease*, The commonwealth Fund, New York, 1944. — 29) HARRINGTON M. e ROSENHEIM M. L.: Lancet, 1954, I, 7-13. — 30) HAYWARD G. W.: Anaesthesia, 1952, 7, 67, citato da Doyle e Kilpatrick. — 31) ING H. R. e WRIGHT W. M.: Proc. Roy. Soc. B., 1933, 114, 48-63. — 32) KAY A. W. e SMITH A. N.: Brit. Med. J., 1950, II, 807-809. — 33) LANGWORTHY O. R. e KOLB L. C.: Brain, 1933, 56, 371-382. — 34) LANGWORTHY O. R., KOLB L. C. e LEWIS L. G.: *Physiology of micturition*, Williams e Wilkins e Co., Baltimore, 1940, citato da Nesbit e coll. — 35) LAURENCE D. R. e STACEY R. S.: Lancet, 1951, 261, 1145-1145. — 36) LYONS W. G. e LORD P. J.: Brit. Med. J., 1951, II, 176-176. — 37) MACKEY W. A. e SHAW G. B.: Brit. Med. J., 1951, I, 1205. — 38) Mc DONOUGH F. K.: Amer. J. Physiol., 1939, 125, 530, citato da Schachter M., J. Physiol., 1951, 115, 206-209. — 39) MELLI G. e BARTORELLI C.: *L'ipertensione essenziale*, L. Pozzi Ed., Roma, 1950. — 40) MOE G. K.: J. A. M. A., 1948, 137, 1115-1116. — 41) MORRIS N.: Lancet, 1953, I, 322-324. — 42) MORRISON B.: Brit. Med. J., 1953, I, 1291-1299. — 43) MORUZZI G.: Arch. Sc. Biol., 1945, 30, 1-62. — 44) MOYER J. H. e MILLS L. C.: J. Clin. Invest., 1953, 32, 172-174. — 45) MOYER J. H. e MORRIS G.: J. Clin. Invest., 1954, 33, 1081-1088. — 46) MURPHY E. A.: Lancet, 1951, 2, 899-901. — 47) NESBIT R. M., LAPIDES J., VALK W. W., SUTLER M., BERRY R. L., LYONS R. H., CAMPBELL K. N. e MOE G. K.: J. Urology, 1947, 57, 242-250. — 48) PAGE I. H. e TAYLOR R. D.: J. A. M. A., 1947, 135, 348-349. — 49) PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J.: Pharmacological Rev., 1952, 4, 219-253. — 50) PICKERING G. W.: Circulation, 1952, 6, 599-612. — 51) RIDDELL M. J.: Brit. Med. J., 1951, 2, 1498-1500. — 52) SCHACHTER M.: J. Physiol., 1951, 115, 206-209. — 53) SCHOTTSTAEDT M. F. e SOKOLOV M.: Amer. Heart J., 1953, 45, 331-362. — 54) SCHROEDER H.: Arch. Int. Med., 1952, 89, 523-540. — 55) SMIRK F. H.: Lancet, 1952, II, 695-699. — 56) SOMMERVILLE J. e ALLAN J.: Brit. Med. J., 1951, I, 864-864. — 57) THOMAS O. M. e WILLIAMS R. G.: Brit. Med. J., 1951, I, 1331-1331. — 58) TURNER R.: Lancet, 1951, I, 408-408. — 59) WYLIE W. D. e CHURCHILL-DAVIDSON H. C.: Brit. Med. J., 1951, 2, 54-54. — 60) WILSON C. e BYROM F. B.: Lancet, 1939, I, 136-141. — 61) YOUNG I. M.: J. Physiol., 1952, 116, 4 p., citato da Morris N. — 62) YOUNG I. M., DE WARDENER H. E. e MILES B. E.: Brit. Med. J., 1951, II, 1500-1501.

## Ganglion paralysis in anaesthesia.

G. E. HALE ENDERBY

*Anaesthetist, Queen Victoria Hospital, East Grinstead.  
Metropolitan Ear, Nose and Throat Hospital, London.*

Ganglion paralysis was first introduced into anaesthesia in order to gain control of the patient's blood pressure and by this means to reduce surgical haemorrhage. Griffiths and Gillies (1948) used a total spinal anaesthetic to block the entire sympathetic outflow, thereby achieving a «Controlled Circulation» (Gillies 1950). This spinal technique proved very hypotensive and achieved a very dry surgical field for the operation of splanchnicectomy. The difficulties and dangers of a total spinal analgesic together with the impossibility of employing it in certain spinal lesions, stimulated interest in the ganglion-blocking drugs (Enderby 1950). Early experiments with tetraethylammonium bromide proved unsuccessful, but pentamethonium and hexamethonium were more successful (Enderby & Pelmore 1951). The latter drug was soon claimed the most potent agent for controlled hypotension when combined with an adequate posture and an elevated site of operation. Enderby & Pelmore (1951) pointed out that it was often difficult to maintain a controlled hypotension with hexamethonium in many young adults in whom it caused a raised pulse rate of 120-140 per minute followed by an early return of blood pressure. Further doses of hexamethonium were often ineffective, and the initial hypotension could not be maintained. These actions limited the usefulness of hexamethonium. Mason and Pelmore (1953) reported the combined use of procaine amide and hexamethonium bromide in patients with a pulse rate higher than 110. By this means the pulse rate was reduced and the hypotension increased. In 1949 Randall et al described a new ganglion blocking agent, a thiophanium derivative, known as «Arfonad». Magill et al (1953) reported the use of this short acting ganglion paralytic in

5 patients, and emphasised the ease of blood pressure control, for tolerance was more slowly acquired, and further falls of pressure could be achieved after the initial effect had worn off. The short duration of action of this drug may cause rapid fluctuations in blood pressure and consequently there may be difficulty in maintaining a steady controlled pressure, and haemostasis may be unreliable. It should be administered by intravenous drip in order to achieve a steady action.

Recently a new autonomic ganglion-blocking drug, pentolinium tartrate has been tried for its ability to achieve a steady controlled blood pressure during surgical operations. Wien and Mason (1953 a and b) studied its pharmacology and reported its activity to be about five times that of hexamethonium bromide, together with a longer duration of action. The site of action was shown to be the autonomic ganglia, similar to that of hexamethonium bromide. There were no anticholinesterase, neuro-muscular paralytic or histamine liberating properties in doses which were fully effective in blocking ganglia. It has already been used quite widely for the treatment of hypertension, for which its superiority over hexamethonium, especially its longer duration of action, has been noted (Smirk 1954, 1953 a and b 1952 and Jessen 1954). When used as a hypotensive drug in anaesthesia it is possible to obtain certain effects which cannot be obtained otherwise, and therefore it appears to have distinct advantages. These advantages are:

1. The initial fall of blood pressure is relatively slow. There is no sudden drop as is often experienced with hexamethonium and Arfonad, even when the latter are administered to the horizontal patient. It is

rare to experience an undue hypotension in the horizontal position after pentolinium, unless it is administered in large doses to a hypertensive patient.

2. The hypotensive effects of posture and of controlled or assisted respirations appear greater after pentolinium than other ganglion-blocking agents, thus allowing an easier control of blood pressure.

3. In the hypertensive patient the slow initial fall of pressure with pentolinium tartrate is a great advantage. Thus an adequate hypotension can be slowly induced in those patients in whom any very sudden fall is undesirable. A gradual fall of pressure from 250 to 60 mm Hg during a period of 10-15 minutes can be achieved without producing ill effects on the patient. On the other hand, the effects of hexamethonium and Arfonad are most dramatic in these patients, and the fall they induce often occurs too quickly and is too severe.

4. The fall of pressure, although slower, continues longer and the final level is often lower than with other drugs. The return of pressure likewise is slow. Although there is great variation from patient to patient, it is often possible with this drug to run a steady controlled hypotension for a period of 30-45 minutes. This has been achieved in a number of patients where hexamethonium had been used for an earlier operation, and a steady control of this nature had proved unobtainable except for a short initial period only.

5. Intravenous injection only rarely causes tachycardia. With hexamethonium the incidence of tachycardia is much higher, and consequently the control of blood pressure is more difficult. Although tachycardia is sometimes observed after pentolinium tartrate, it is infrequent even in young healthy adults. When it occurs it is often transient, and the pulse rate falls as the full effects of the drug become apparent.

6. Decamethonium has been used as a muscle relaxant in these cases, and it has been observed that its effects are not reversed by pentolinium tartrate as they

are by pentamethonium and hexamethonium. To those who prefer decamethonium as a relaxant, this is a distinct advantage when controlled hypotension is employed.

Thus the anaesthetist is now armed with several potent ganglion-blocking drugs, each continuing to act when the others have become ineffective. Varying degrees of ganglion paralysis can also be achieved by drugs such as pentothal, procaine amide, decamethonium, d-tubocurarine and chlorpromazine. None of these drugs can be called a true ganglion paralysant, but in certain states, particularly in feeble bedridden patients, this action on the ganglia is easily observed, and may be adequate to produce a controlled hypotension.

#### *Advantages of Controlled Hypotension in Surgery.*

The advantages of reducing surgical haemorrhage fall roughly into four groups.

1. Total blood loss can be rendered insignificant in many operations where bleeding would otherwise be severe and replacement by transfusion essential.

2. Clear vision enables many operations to be more easily and satisfactorily performed.

3. Many plastic surgical operations are ganglion blocking drugs and where bleeding and the total absence of reactionary oedema enables fine, delicate work to be accurately performed. Skin grafts are more likely to take on a dry bed, with little chance of haematomata forming beneath them. whilst skin flaps and pedicles are often improved.

4. Certain multi-stage operations can be condensed into a single operation when surgical haemorrhage is no longer a deciding factor.

#### *Anaesthetic Technique.*

To employ controlled hypotension successfully, the anaesthetic technique must be beyond reproach. The airway must be perfect at all times together with full oxygenation. The technique I usually employ consists of an induction by thiopentone with decamethonium added as a muscle

relaxant. An intratracheal tube is inserted either nasally or orally depending on the operation. An intratracheal tube is always used even when the surgery is far removed from the anaesthetic field so as to ensure a perfect airway. The employment of an armoured intratracheal tube by the mouth, or a first quality rubber tube by the nose should, provided it is not inserted too far, or that the nasal tube is not compressed by the turbinate bones, ensure a perfect airway in all cases. Anaesthesia is maintained by nitrous oxide and oxygen, 2:1, in a semi-closed circle absorber. A Gordh needle inserted into a vein on the foot or hand enables further doses of thiopentone or decamethonium to be administered as desired, and is also available for ganglioplegic drugs and any other intravenous injections necessary. It is my usual practice to commence ganglion paralysis with pentolinium tartrate (Ansolsen) in a dose of 10-20 mgms. for the average adult patient with a normal blood pressure before operation. In hypertensive patients the first dose does not exceed 10 mgms. which is also a maximum for those patients who are over 60 or who appear physically very frail. The full effects of the drug are then observed with the patient in the horizontal position. In most cases there is a fall of blood pressure of about 20-30 mm Hg in this position, and the full extent of this fall is observed before the patient is tilted. The reversed Trendelenburg position is then employed to obtain a further fall until the pressure, measured at heart level, is in the region of 60 mm Hg. When this has been achieved the head and neck and upper thorax are at an even lower pressure than at heart level and bleeding from these regions is reduced very considerably. To obtain an entirely satisfactory operation field the effect of gravity on the local circulation must be employed wherever possible, for it is the essential feature of postural ischaemia. By this means the local blood pressure can be reduced to about 35-45 mm Hg at which pressure capillary bleeding is minimal. The difference in pressure between an elevated site of operation and heart level depends

on the vertical height between the two levels. For every inch of vertical height above the heart, there is a reduction in the local blood pressure of 2 mm Hg. (Enderby 1954). When the head is elevated about 12 inches above heart level as occurs with a reversed Trendelenburg tilt of approximately 30°, the cerebral blood pressure will be about 24 mm Hg lower than heart pressure. The brain will tolerate this low pressure if vasodilatation and full oxygenation are maintained, but the heart pressure must not fall below 60 mm Hg. systolic. However, it is often very difficult to maintain an adequate hypotension for any length of time. The many reflexes of the vasomotor nervous system are not easily paralysed, and certainly do not remain fully paralysed for long by any of the ganglioplegic drugs. Consequently after an initial period of 5-15 minutes during which the effect of posture is great, compensatory reflexes start to return and the blood pressure rises sometimes slowly, more often quickly, especially in young healthy patients. A negative pressure applied to the legs delays this rise and enables a steady controlled hypotension for a much longer period. (James et al, 1953). This negative pressure restricts the return of blood to the heart by enlarging the vascular bed of the extremities. A similar effect on venous return can be achieved by abolishing natural respiration and inhibiting the suction and force pump action of the diaphragm and other respiratory muscles. Artificial respiration combined with positive pressure in the respiratory circuit is usually extremely hypotensive, and when used skilfully will assist in maintaining a satisfactory hypotension.

The ideal controlled hypotension commences with a slow fall of pressure such as occurs with pentolinium, and on achieving a satisfactory level it is maintained for the duration of the operation by further injections of ganglion paralysing drugs, and by posture and controlled positive pressure respiration. Hexamethonium bromide, procaine amide and other ganglioplegic drugs may have to be used during the course of the operation to maintain a steady blood

pressure level. The return of pressure should be slow, so as to avoid reactionary haemorrhage.

#### *Dangers.*

The technique is dangerous unless the pressure is carefully controlled during the entire operation. If the initial fall in pressure is too great, vital organs such as the heart and brain may become starved of blood, and cardiac arrest may occur. Cerebral thrombosis may also be seen. These ill effects can be avoided by a careful control during all stages of the operation, and especially during the first 10 minutes of operation. The pressure at heart level must not fall below 60 mm Hg. I now use a Boullite oscillometer as an indicator of both the pulse and the blood pressure. It has proved invaluable for this, and therefore the safety of the technique has increased.

I have observed reactionary haemorrhage on a few occasions, occurring immediately after operation. In each case I consider this a fault on my part, for it is avoidable by extra care towards the end of the operation to delay the rise of pressure. In three cases a sudden reactionary haemorrhage occurred on the fourth to fifth day after operation. In each case it was entirely unexpected and occurred with dramatic suddenness. The reasons for this have not been ascertained, but delayed clot retraction or other anomaly in blood clotting may be to blame.

#### *Other Uses of Ganglion-blocking Drugs in Anaesthesia.*

The control of blood pressure, i.e. the maintenance of a controlled circulation, or as is now more commonly termed a «controlled hypotension» is achieved by inhibiting the vaso-motor reflexes. But at the same time other reflexes of the autonomic nervous system are also interrupted. Thus the pupil reflexes via the ciliary ganglion disappear at once and are slow in returning. The secretions of the alimentary tract are reduced and the mucosa of the mouth and trachea remain dry. A full autonomic

block will inhibit many of the compensatory reflexes by which the body adjusts for changes in environment. These compensatory physiological reflexes are beneficial at first, but in certain circumstances can become pathological and detrimental. Thus shock if untreated, leads to a widespread vaso constriction of such an intensity that permanent damage can be caused to vital organs. When after the use of ganglion-blocking drugs, such a response can no longer be obtained, the classical picture of shock cannot be observed. In such a patient haemorrhagic shock will no longer cause a pale, grey, cold, sweating skin with a rising pulse rate and thin thready pulse. Instead there will be only a fall in blood pressure. Therefore, in those patients who have had ganglion blocking drugs and where bleeding occurs, it must always be corrected immediately by transfusion. It is most noticeable how quickly the blood pressure can be restored to its previous level by the replacement of the same volume of blood. This can often be achieved within minutes. When the amount lost has been replaced, the previous blood pressure will have been restored, and in this way ganglion-blocking drugs become an indicator for the exact volume for replacement transfusion. If bleeding should occur after an operation in a region where it may pass unnoticed because of heavy dressings or plaster, it will likewise cause a sudden fall of blood pressure and no other signs, and therefore blood pressure readings should be taken regularly after such an operation.

The full effects of ganglion paralysis as seen during the first few minutes of controlled hypotension are transitory and certain reflexes return quickly. Some autonomic activity however, remains paralysed for long periods. Thus the blood pressure remains partially sensitive to posture for several hours, and the tone of skin blood vessels does not return for some considerable time. Because of this effect on blood flow these drugs have been used on many occasions to augment the blood supply to skin flaps, pedicles and other regions suffering a local ischaemia.

The three main components of anaesthesia i.e. a state of unconsciousness, muscle relaxation and ganglion paralysis, enable the beneficial effects of cooling to be employed. Cool air blown over the skin of a patient anaesthetised in this way, will cause the body temperature to fall. Heat cannot be replaced because of the effects of the drugs, and a state of refrigeration anaesthesia is achieved. In this state, metabolism of vital organs such as the heart and brain, is so reduced that their blood supply can be restricted for periods without injury. In this way surgical operations have been made possible with relative safety in regions previously inaccessible.

The so called «artificial hibernation» of the French workers, does not fall strictly within the limits of ganglion paralysis. Drugs such as chlorpromazine and phenergan and pethidine which are the main ingredients of the lytic cocktail, are but weak ganglion blocking agents. Chlorpromazine exerts its effects centrally on the brain and peripherally at the nerve endings of the sympathetic nerves. It is a general protoplasmic poison whose effects are more particularly seen on the mid-brain, presumably by depressing reflex activity of the nerve cells. As a result of this the pituitary-adrenal response to stress is modified and possibly inhibited. Although it is possible to produce hypotension with chlorpromazine and similar drugs, and some patients show some postural sensitivity after their use, the ganglion-blocking power of these drugs is very small. Furthermore, there appeared to be some antagonism clinically when chlorpromazine was used as a pre-operative sedative prior to using

pentolinium for controlled hypotension. In such cases pentolinium caused a marked tachycardia and the fall of blood pressure was not great, and an adequate hypotension was very difficult to obtain. I have had to avoid chlorpromazine as a pre-operative drug because of these effects. I have been informed of similar difficulty with Arfonad after chlorpromazine, and this is especially interesting in view of Prof. Zaimis' claim that Arfonad liberates histamine, and both phenergan and chlorpromazine show antihistaminic properties.

Ganglion paralysis enables the anaesthetist to remove many of the defence mechanisms which the body possesses. When this has been done, those vital reflexes which are inhibited must be anticipated, for they can no longer be performed automatically. This knowledge in the hands of skilled and experienced anaesthetists can prove an additional safety for the patient.

#### REFERENCES

- ENDERBY G. E. H.: *Lancet*, i, 1145, 1950. —  
 ENDERBY G. E. H.: *Lancet*, i, 185, 1954. —  
 ENDERBY G. E. H., PELMORE J. F., *Lancet*, i, 663, 1951.  
 — GRIFFITHS H. W. C., GILLIES J., *Anaesthesia*,  
 3, 134, 1948. — JAMES A., COULTER R. L., SAUNDERS  
 J. W.: *Lancet*, i, 412, 1953. — MAGILL I. W.,  
 SCURR C. F., WYMAN J. B.: *Lancet*, i, 219, 1953.  
 — MASON A. A., PELMORE J. F.: *B.M.J.*, i, 1250,  
 1953. — RANDALL L. P.: PETERSON W. G.: LEH-  
 MANN G.: *J. Pharmacol.*, 97, 48, 1949. — RON-  
 NOV-JESSEN: *Ugeskrift for Laeger*, 116, 551, 1954.  
 — SMIRK F. H.: *B.M.J.*, i, 717, 1954. — SMIRK  
 F. H.: *Lancet*, i, 457, 1953a. — SMIRK F. H.: *N.*  
*Z. Med. Journal*, 52, 291, 1953b. — WIEN R.,  
 MASON D.F.R.: *Lancet*, i, 454, 1953a. — WIEN R.,  
 MASON D.F.J.: *Brit. Journal Pharmacology &*  
*Chemotherapy*, 8, 306, 1953b.

# ELVETIL

M. G. 624 "MAGGIONI,"

ioduro di trietil-( $\beta$ -4-stilbenossi-etil) ammonio

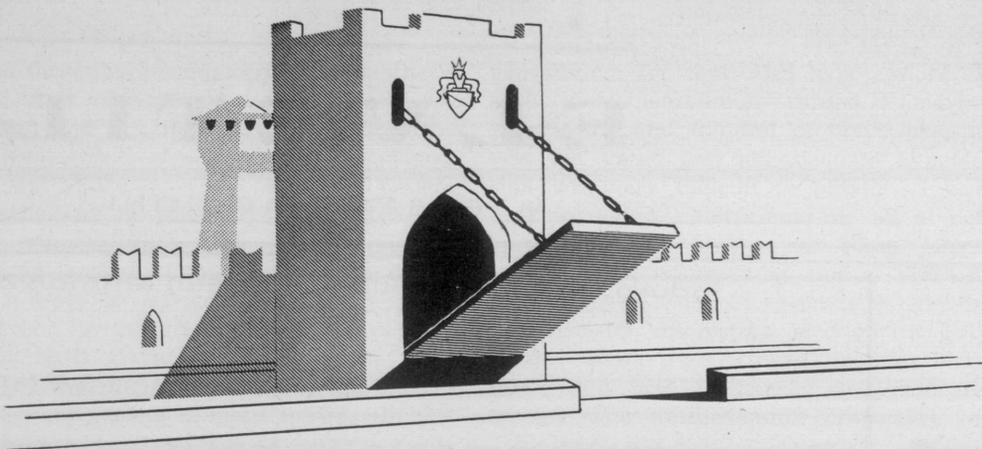
- Blocca elettivamente la trasmissione parasimpatica a livello dei gangli.
- Esercita azione rilassante su tutte le muscolature lisce viscerali.
- Evita l'uso dei morfiniti.

## *INDICAZIONI*

Spasmolitico in: coliche litiasiche, alitiasiche delle vie biliari e delle vie urinarie - colecistiti - ulcere gastriche e duodenali - coliti spastiche - spasmi esofagei, laringei, bronchiali e uterini - algie viscerali varie, ipermesi gravidica.

## *CONFEZIONI*

Fiale - Supposte - Tavolette.



**L'INNALZAMENTO  
DELLA SOGLIA**

di eccitabilità dei gangli neurovegetativi ottenibile con l'

# ***esonium***

(bitartrato di esametonio)

blocca i meccanismi ipertensivi, detende i vasi e ci dà, con l'ortostatismo, un'ipotensione graduabile a volontà. La messa a riposo del sistema neurovegetativo, resa più completa con l'aggiunta d'altri farmaci, permette inoltre l'ibernazione artificiale, sia a fini medici che chirurgici.

IPERTENSIONE ARTERIOSA - ECLAMPسيا GRAVIDICA.  
VASOSPASMI - ARTERITI PERIFERICHE - NEURITI ISCHEMICHE ecc.  
IBERNAZIONE ARTIFICIALE.  
IPOTENSIONE CONTROLLATA A FINI OPERATORI.

USO  
venoso  
intramuscolare  
ipodermico  
orale.

Fiascino-fiala da 10 cc.  
(25 mgr. di ione attivo pro cc.)  
Compreste divisibili  
(250 mgr. di ione attivo ognuna).



**Dr. RECORDATI - Laboratorio Farmacologico - S. p. A.**

MILANO  
Via Civitali, 1

CORREGGIO E.  
(Reggio E.)

## Le applicazioni dei ganglioplegici in chirurgia generale

G. OSELLADORE, G. DAMIA

Dall'Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università di Milano  
diretto dal Prof. G. Oselladore

In un simposio sui ganglioplegici dove è all'ordine del giorno anche la loro applicazione al servizio della chirurgia, dopo la relazione dell'anestesista, non poteva mancare quella del chirurgo generale: ed infatti tutto fa credere e sperare che le applicazioni chirurgiche dell'ipotensione controllata da ganglioplegici, già oggi tanto notevoli ed apprezzate, potranno meglio svilupparsi in avvenire, quando, essendo il metodo meglio conosciuto, se ne potrà avere un'azione, se possibile, potenziata, ma senza le attuali incognite e relativi pericoli.

Come si sa l'ipotensione controllata da ganglioplegici in corso di anestesia vuol realizzare un grande sussidio chirurgico, cioè un mezzo per diminuire il sanguinamento operatorio: in altre parole un *metodo di emostasi*.

Ora, potrà sembrare ozioso, ma vorremmo ugualmente, entrando in argomento, spendere una parola prima di tutto per la *classificazione del metodo*.

Per noi è evidente che si tratta di un metodo di *emostasi preventiva* e quindi da catalogare accanto alla forma di emostasi che sola portava fino ad oggi questo nome e cioè quella da laccio elastico, che Grandesso Silvestri aveva suggerito per primo per le operazioni sugli arti, quasi un secolo addietro. Infatti anche l'emostasi da ipotensione, come quella da laccio, tende a rendere esangue la diresi dei tessuti, ma, avendo su questa, il doppio enorme vantaggio di non essere applicabile soltanto agli arti ma anche alla chirurgia viscerale, e soprattutto di conservare una circolazione sufficiente alle parti sulle quali si opera. Per quest'ultima condizione si vede che la denominazione data da molti a questo tipo di emostasi e cioè di *emostasi ischemica* è errata o quanto meno di gran lunga meno propria di quella che oggi si propone di *emostasi preventiva*.

Quanto alla *novità del metodo*, da tutti concordemente asserita, vorremmo osservare che si verifica ancor una volta per l'ipotensione controllata quello che la storia ha così spesso dimostrato e continua a ripeterci; che cioè ben raramente è dato incontrare sotto il sole una idea che sia veramente nuova: ed infatti il nuovo metodo attua, s'intende con criteri e mezzi di gran lunga più efficaci ed appropriati, un principio già conosciuto e applicato in antico. Basterà infatti ricordare che già vari secoli addietro nelle operazioni molto emorragiche e dolorose si suggeriva di salassare il malato « *usque ad animi deliquium* ». Ora, se si tiene conto della moderna acquisizione che durante lo shock emorragico esiste uno spasmo arteriolare diffuso, una vera esclusione di quasi tutto il letto vascolare, ad eccezione dei territori coronarico e cerebrale, e che, d'altro canto, nel corso di qualsiasi intervento si ha un cospicuo aumento dell'emorragia quando il malato si divincola, si è sicuramente autorizzati a concludere che il salasso suggerito dagli antichi, più che a scopo umanitario per sopprimere la coscienza del paziente, era fatto a scopo di emostasi preventiva, proprio attraverso il meccanismo dell'ipotensione.

Il metodo del salasso preoperatorio, come si sa, è stato, in epoca relativamente recente, rimesso in onore da chirurghi americani (Gardner, Hale) con la sola variante, oggi soltanto resa possibile, di reinfondere, al bisogno, alla fine dell'intervento parte o tutto il sangue salassato in precedenza. Del resto a conferma che il metodo dell'ipotensione a scopo di emostasi è, nel tempo, spesso riaffiorato alla mente dei chirurghi, si può ricordare che è vecchia la pratica di molti oculisti di far precedere alla operazione per glaucoma un salasso generoso.

Naturalmente gli incomparabili vantaggi che l'emostasi preventiva ha su qualunque

altro tipo di emostasi, accanto all'interesse che la nuova risorsa apparsa all'orizzonte della chirurgia ha ovunque destato, giustificano anche il fatto che subito gli studi e le ricerche si siano in parte indirizzati in direzione per così dire collaterale all'idea originale.

Diciamo però subito che in questa breve relazione intendiamo occuparci esclusivamente dell'ipotensione controllata da ganglioplegici, cioè del metodo di gran lunga più usato. Quindi premettiamo che non ci occuperemo: a) dell'ipotensione ottenuta senza ganglioplegici, come ad esempio la postura semplice associata all'anestesia generale ordinaria; b) dell'ipotensione ottenuta con metodi misti, come l'uso associato di ganglioplegici e camere di depressione (Saunders, James, Coulter, Morris, Moyer); c) dell'ipotensione ottenuta con meccanismo analogo a quello dei ganglioplegici, ma con limitazione topica, come è ad esempio il blocco anestetico spinale (Griffiths, Gillies, Bromage, Ebbli).

Non ci occuperemo evidentemente di queste altre forme di ipotensione, non perchè la loro trattazione esuli completamente dal tema e quindi sia da ritenere inutile, ma solo per la necessità contingente di restringere il tema stesso, già di per sé vasto oltre il bisogno.

\* \* \*

S'intende che appena fu intravista la possibilità di avere rinchiuso in una piccola fialetta e quindi sempre a disposizione, anche nel corso di un intervento, quel laccio di emostasi preventiva che prima si poteva adoperare solo per gli arti, è stata una vera corsa da parte degli anestesisti e dei chirurghi un po' di tutto il mondo a sperimentare il metodo con l'intento, non sempre giustificabile, di farsene una esperienza. Diciamo: «non sempre giustificabile», perchè si ha l'impressione che questa esperienza sia stata tentata, almeno qua e là, in modo indiscriminato, come lo dimostra il fatto che si ha notizia di statistiche che lodano i vantaggi dell'ipotensione anche per operazioni che possono essere eseguite correttamente e facilmente sen-

za che il malato perda praticamente una sola goccia di sangue. E' vero che anche in questa chirurgia, che in fondo è buona parte della chirurgia generale ordinaria, l'emostasi preventiva può far risparmiare del tempo. Ma è da chiedersi: è giustificato, proprio oggi, con le possibilità offerte dalla moderna anestesia, preoccuparsi del tempo di durata di un intervento, e viceversa esporre il malato ai rischi, sia pur remoti, ma indiscutibili, di un metodo di cui sono ancora in discussione molti dei problemi di fisiopatologia che esso ha subito posti sul tappeto?

Indubbiamente, sarà sempre e soprattutto al lume dell'esperienza clinica che quei problemi verranno risolti così da rendere il metodo più maneggevole e, se possibile, sicuro: questo tanto più che i comuni animali di laboratorio ed anche il cane mal si prestano allo studio dei problemi riguardanti l'ipotensione associata alla postura. Infatti in questi animali l'ipotensione da ganglioplegici è di durata molto breve e non raggiunge mai valori anche lontanamente paragonabili a quelli ottenuti nell'uomo. Però vorremmo affermare essere augurabile che l'esperienza clinica di cui si parla e da cui attendiamo l'affinamento e la perfezione del nuovo metodo di emostasi preventiva, si riferisca a operazioni che possono avere reali vantaggi dall'applicazione del metodo stesso; ed essa venga da fonti qualificate ed autorevoli, così che le eventuali segnalazioni o suggerimenti, sia in senso positivo che negativo, destino meno diffidenza e discussioni.

Da quanto detto sulla rapida diffusione che il metodo, dal suo primo apparire, ha avuto in tutto il mondo è da attendersi che ne sia derivata una copiosa letteratura; questa infatti nel giro di poco più di tre anni cioè dal 1950 — epoca delle prime esperienze cliniche tentate da Enderby e da Davison — ad oggi ha raggiunto tale mole da prestarsi ormai con difficoltà anche solo ad essere riassunta.

Si tratta però in grande prevalenza di lavori che si sono soltanto prefissi di interloquire sul valore pratico del metodo, sulla base di una esperienza clinico-operatoria più o meno numerosa e più o meno fortunata, ma che non toccano o lasciano più o meno

in ombra gli importanti quesiti che il metodo stesso ha sollevato e soprattutto quelli che si riferiscono al suo intimo meccanismo di azione. E pertanto non ci sarà fatto addebito se noi, anche per la tirrania del tempo a disposizione, richiederemo di questa letteratura solo quella parte che ha più diretta attinenza con le questioni che noi, anche per attenerci al programma che ci fu assegnato nell'attuale simposio, abbiamo creduto utili di toccare.

\* \* \*

Un primo punto da precisare, ma che è in certo senso superato, dopo la relazione così chiara ed esauriente del Prof. Enderby, riguarda la scelta del ganglioplegico. Al proposito ci limiteremo quindi a dire che la nostra esperienza vertente intorno a 200 casi è stata fatta in netta prevalenza col *Pendiomid* (Ciba) dal cui uso oculato non abbiamo mai avuto a lamentare alcun vero e importante incidente neppure transitorio. Altrettanto dicasi dei casi molto meno numerosi da noi trattati con *Hecatide* ed *Esonium*. E poiché dalla letteratura risulta che analoghe affermazioni sono state fatte da anestesisti di fama per altri prodotti similari crediamo si debba concludere, non tanto che l'uso dell'uno o dell'altro ganglioplegico sia sicuramente indifferente, ma che ogni anestesista, dopo averne preso in familiarità uno, ha finito per attenersi a quello.

Sarà utile che in avvenire sia fatto sempre così? Noi siamo di diverso avviso. E' infatti abbastanza recente l'apparizione dei derivati del *tiophanium* che in confronto ai derivati del *metonium* hanno una spiccata e quindi, all'evenienza, assai utile brevità di azione. Ora è facile la previsione che, come la succinilcolina non ha soppiantato il curaro, così i derivati del *tiophanium* non sostituiranno quelli del *metonium*. Verranno usati gli uni e gli altri scegliendoli opportunamente in rapporto alle esigenze del caso clinico e del tipo e momento particolari dell'intervento.

Così noi che abbiamo fatto le nostre fortunate esperienze soprattutto col *Pendiomid* non trascureremo di ricorrere anche ad altri preparati e in particolare all'*Arfonad* che fra

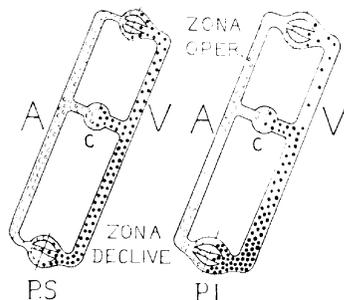
i derivati del *tiophanium* ha già mostrato di corrispondere ai requisiti per i quali è stato proposto dalla Casa Roche.

\* \* \*

In tema di *emostasi preventiva da ipotensione controllata* il problema che dal punto di vista chirurgico, per ragioni ovvie è fondamentale è quello che riguarda il meccanismo attraverso il quale l'emostasi viene ottenuta: ed è subito da dire che esso è tutt'altro che risolto. Infatti il principio sul quale si basa il metodo di emostasi da ganglioplegici è nelle sue linee essenziali molto semplice: esso è raffigurato schematicamente nella figura 1. In tale schema si considera anzitutto come si comporta il grande circolo in un soggetto profondamente addormentato o anche sveglio quando il suo corpo venga molto inclinato: vi è in ogni caso la tendenza a crearsi uno squilibrio pressorio più o meno pronunciato a danno delle parti elevate sopra le parti declivi. Se poi a quello stesso soggetto si determina una vasodilatazione generalizzata attraverso la somministrazione di un ganglioplegico, lo squilibrio pressorio tra parti elevate e parti declivi sarà molto più pronunciato per la tendenza del sangue ad accumularsi e a ristagnare là dove lo conduce la gravità e l'aumento del letto vasco-

FIG. 1 - Schema del grande circolo che mostra le modificazioni della distribuzione della massa sanguigna determinate dalla postura semplice (P.S.) e dalla postura in soggetto in ipotensione controllata (P.I.).

A: sistema arterioso  
B: sistema venoso  
C: cuore



lare. Ne consegue che nell'individuo in tali condizioni si verifica una minore irrorazione delle parti disposte in posizione sopraelevata, donde la possibilità di operarvi in condizioni di emostasi se non assoluta almeno relativa.

Però è evidente che sfruttando il suddetto principio, dato che la circolazione non viene sospesa e non deve esserlo in nessun territorio del corpo, non si ottiene mai neanche nelle parti sopraelevate, una *ischemia* della zona operatoria (Enderby), ma soltanto una *ipoemia*.

E allora è da chiedersi: come si spiegano gli effetti emostatici talvolta addirittura spettacolari che si possono ottenere nella ipotensione controllata da ganglioplegici?

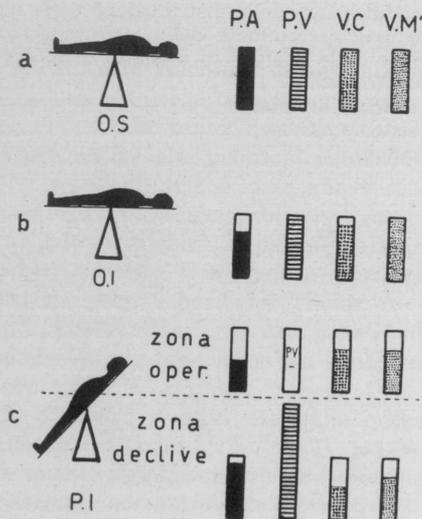
A questo proposito bisogna riconoscere che dallo spoglio della letteratura risulta come, salvo eccezioni (Saunders, Rizzi, Laborit, Lazorthes e coll., Leathart), il quesito di cui si parla, lungi dall'essere stato risolto, non è

FIG. 2 - Lo schema mostra come varino i valori medi della pressione arteriosa (P.A.), della pressione venosa (P.V.), della velocità di circolo (V.C.) e del volume minuto (V.M'), rispettivamente:

in a: nel soggetto normale in posizione orizzontale semplice (O.S.)

in b: nel soggetto in posizione orizzontale e sotto l'azione di ganglioplegico (O.I.)

in c: nell'individuo trattato con un ganglioplegico, in posizione inclinata, piedi all'ingiù (P.I.), a seconda che si considera la parte sopraelevata o la parte declive.



stato dai più nonchè approfondito, neppure addirittura prospettato. Nel qual caso si direbbe che fu dato per assiomatico, o addirittura come lapalissiano, che abbassando la pressione arteriosa in un distretto vascolare, al taglio di quei vasi, il sanguinamento debba ridursi, quanto meno, in proporzione.

In realtà poichè in pratica si constata che per una P.A. ridotta a metà, poniamo da 140 a 70, il sanguinamento è capace di ridursi non solo del 50, ma fino al 25% od anche più, si vede subito che il solo abbassamento della pressione non è assolutamente in grado di spiegare il fenomeno. V'è però di più: ancor meno si ha ragione del fenomeno: « diminuzione del sanguinamento da ipotensione » quando si consideri che, pur con variazioni regionali e accidentali, ad un abbassamento della P.A. non corrisponde affatto una proporzionale diminuzione, sia della *portata* che della *velocità* di circolo. Le ricerche in proposito sono ancora poche e danno talvolta risultati assai diversi. Comunque dai lavori dei vari AA. che si sono interessati dell'argomento (Saunders, Morris e coll., Guglielmi e coll., Rizzi, Van Bergen e coll.) si può dedurre che, in media, in una regione sopraelevata di un soggetto in ipotensione da ganglioplegici, ad una diminuzione di una P.A. normale del 50% corrisponde una portata = volume minuto diminuita appena del 25-30% ed una velocità di circolo abbassata pressapoco in uguale proporzione.

La fig. 2 mostra in schema in rapporto alle variazioni della P.A. le variazioni medie consensuali della P.V., della velocità di circolo e del volume minuto: a) nel soggetto normale in situazione orizzontale, b) nel soggetto sempre orizzontale sotto ganglioplegico, c) nel soggetto sotto ganglioplegico e in postura, a seconda che si considera la zona operatoria sopra-elevata o quella declive.

E' evidente che il mancato parallelismo fra diminuzione di P.A. e diminuzione della portata e della velocità di circolo, con netta conservazione a quote superiori di queste ultime, mentre è favorevole per conservare ai tessuti gli scambi di cui hanno bisogno, non è affatto favorevole alla diminuzione dell'emorragia operatoria.

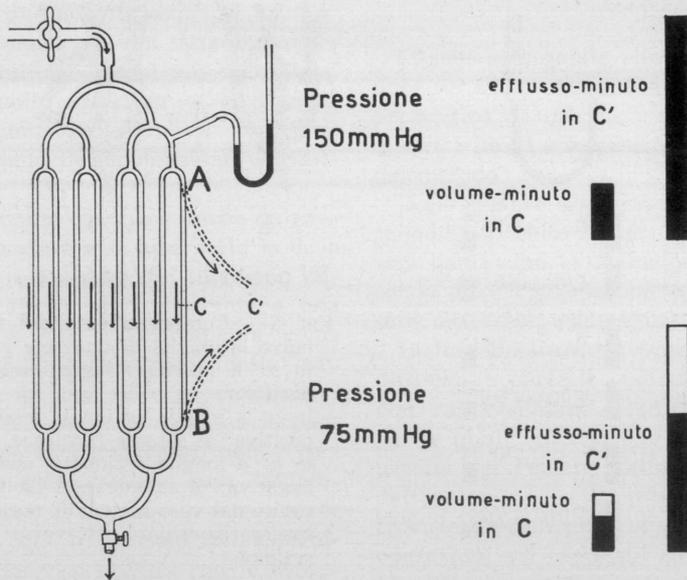


FIG. 3 - Lo schema riproduce un sistema idraulico a rete costruito con tubi di gomma e dove circola un liquido sotto pressione. Esso vuol dimostrare:

- 1) che qualunque sia la pressione del sistema, se viene sezionato un ramo A-B della rete, il volume-minuto che sgorga in C' dalle bocche aperte è sempre di molto superiore al volume-minuto che passava prima in C nel ramo A-B integro.
- 2) che questa quantità di efflusso, pur diminuendo con la pressione, non diminuisce in modo proporzionale.

Nel nostro Istituto il problema è stato a lungo studiato con esperimenti e osservazioni che indubbiamente sarebbe utile riferire: nell'impossibilità di farlo ci limitiamo a riportarne le conclusioni più importanti.

Per spiegare perchè l'emorragia si riduca in modo così cospicuo nell'ipotensione controllata dobbiamo considerare separatamente il sanguinamento arterioso da quello venoso. Per quanto concerne il sanguinamento arterioso, attraverso esperimenti eseguiti sia in vivo, che con perfusioni fatte nel cadavere appena sacrificato, sia ancora costruendo dei sistemi idraulici a rete, mediante tubi di gomma, abbiamo potuto dimostrare: 1) anzitutto che in qualunque modo sia fatto l'esperimento, quando si taglia un ramo della rete che porta liquido sotto pressione, il volume-minuto che sgorga dal vaso tagliato è notevolmente superiore a quello che era il volume-minuto che passava attraverso il tubo stesso subito prima del taglio (fig. 3). Il fenomeno finisce per essere intuitivo quando si consi-

deri che a livello del punto dove il vaso viene tagliato si crea un'immediata caduta a 0 della pressione, non solo, ma che in conseguenza di questa caduta pressoria la fuoriuscita di liquido dal sistema, avviene, non da una, ma da due bocche vascolari, dato che nel moncone distale del vaso, come mostra la figura 3 la corrente subito si inverte. 2) Però ripetendo lo stesso esperimento a pressioni progressivamente più basse è dato constatare che la quantità di liquido che defluisce dal vaso tagliato per m' è fino ad un certo punto funzione del calibro del vaso stesso. Si è detto « fino a un certo punto » perchè una legge, anche nell'ambito del semplice sistema idraulico, fatto con tubi elastici, non c'è, o a noi non è stato ancora possibile di stabilirla: tuttavia è ben accertato il fenomeno che, ridotta ad es. a metà la pressione del sistema, si constata che la quantità di liquido per m' perduto da un vaso tagliato, non presenta variazioni percentuali se il vaso è di calibro grosso o medio, mentre finisce per risentire

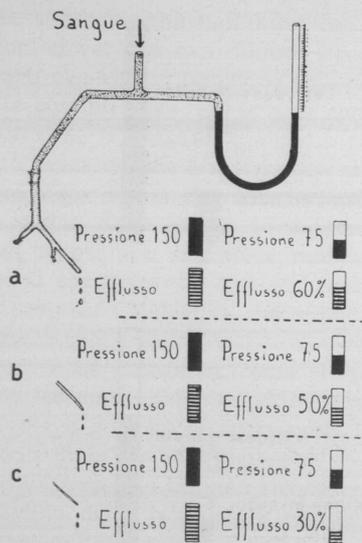


FIG. 4 - Lo schema vuol dimostrare che se si perfora con sangue a pressioni diverse un preparato arterioso e si saggia l'efflusso per m' da rami di calibro progressivamente minore, si verifica il seguente fenomeno:

a) se il ramo, ha ancora un calibro relativamente grosso, il liquido di efflusso, passando da una grande pressione ad una di metà, non si riduce a sua volta a metà, ma resta di valore percentuale relativamente più alto.

b) se il calibro del vaso è molto più ridotto può darsi l'evenienza che il liquido di efflusso resti proporzionale alla pressione anche quando questa è ridotta a metà: tale è il caso considerato in b).

c) per un vaso di calibro ancora più ridotto il liquido di efflusso, dimezzando la pressione, si riduce ad un valore percentuale relativamente assai più basso.

sempre di più l'abbassamento avvenuto nella pressione, a mano a mano che il calibro rimpicciolisce. Il fenomeno è rappresentato schematicamente nella fig. 4.

Come questo si verifichi, noi non vorremo per il momento avanzare delle spiegazioni che navigherebbero sul terreno malsicuro delle ipotesi; ma è indubbio che queste interessanti esperienze possono cominciare a renderci ragione del come sia possibile ottenere l'emostasi arteriosa col metodo dell'ipotensione e delle possibilità che al metodo si possono chiedere.

Per quanto concerne il sanguinamento ve-

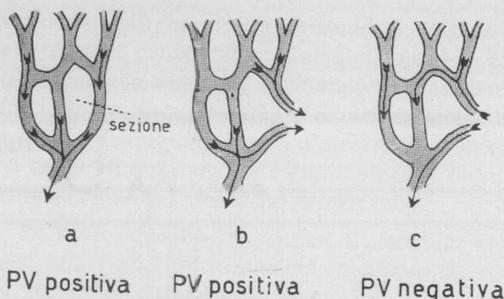


Fig. 5 - Comportamento del circolo sanguigno entro la maglia di una rete venosa:

in a: a maglia integra, essendo la pressione positiva.

in b: a maglia sezionata, essendo la pressione positiva: il sangue fuoriesce dai due monconi.

in c: a maglia sezionata, essendo la pressione negativa: il sangue non ha tendenza a fuoriuscire dal vaso sezionato, ma eventualmente ad essere risucchiato attraverso le boccucce della sezione.

noso del campo operatorio è doveroso ricordare che già alcuni osservatori (Kern, Labarit, James, Coulter, Saunders) hanno richiamato l'attenzione sull'azione che l'ipotensione controllata ha nel diminuirne la quantità, tanto che taluno ha parlato anche di *emostasi da drenaggio posturale*. Però a quanto ci risulta, nessuno ha veramente posto l'accento sull'importanza davvero fondamentale che, ai fini dell'emostasi del campo operatorio, è da attribuire allo svuotamento dell'albero venoso.

Basti infatti considerare due circostanze:

I°) che le vene, soprattutto quelle piccole, sono molto più numerose delle arterie, essendo il letto venoso assai più ampio di quello arterioso per ragioni d'ordine anatomico-funzionale ben note;

II°) che, essendo il paziente in posizione orizzontale, in quasi tutte le vene periferiche esiste già normalmente una leggera pressione positiva, la quale tuttavia è suscettibile, per contrazioni muscolari, atteggiamenti del corpo, inibizioni o ostacoli respiratori, di salire a quote, anche di parecchie volte superiori, a quelle usuali.

Se ne deduce che il sanguinamento venoso del campo operatorio già usualmente importante, può diventare occasionalmente anche

più cospicuo di quello arterioso.

Vi è però nei confronti del sanguinamento venoso la possibilità — assai più difficile ad ottenere per quello arterioso — di sopprimerlo praticamente in maniera completa, proprio col sistema dell'ipotensione controllata.

Il « come » è facile da dire e anche da prevedere: basta portare a 0, anzi sotto lo 0, la pressione nelle reti venose del territorio dove si opera e allora se si interrompe una maglia di questa rete si avrà ancora, come mostra la fig. 5, una inversione della corrente, ma non in uno solo, in entrambi i monconi del vaso tagliato; e si avrà pure la tendenza dalle bocchette vasali non a versare, ma ad assorbire qualche cosa dall'ambiente della ferita. Vi sarebbe in altre parole non emorragia, ma il pericolo dell'assorbimento di aria dai vasi tagliati con le conseguenze prevedibili, ciò che invece non si verifica per l'istantaneo collabimento che avviene delle tenui pareti venose al momento del taglio.

In tali condizioni si potrebbe dire che il sistema venoso della parte dove si opera funge da autentico aspiratore interno.

Ora per far diventare negativa la pressione in un distretto venoso periferico, basta sopraelevare il territorio corrispondente il più possibile, per rispetto al cuore dove si sa che negli atri la pressione è a zero, o negativa in fase diastolica. Ma nel contempo bisogna fare in modo, che nulla, proprio nulla, ostacoli lo scarico venoso e quindi che non sussistano né atteggiamenti particolari del corpo che flettano i tronchi di scarico, né compressioni lungo il decorso dei tronchi stessi, né contratture muscolari da anestesia troppo superficiale, né soprattutto ostacoli o inibizioni alla respirazione. La misura di quanto possa l'aumento della pressione venosa essere causa di emorragia operatoria anche da piccoli vasi, lo dimostra l'esperienza: che se si opera un gozzo in posizione orizzontale ed esiste ostacolo respiratorio, anche se tutte le arterie della tiroide sono già state allacciate, si può avere un'imponente emorragia. Evidentemente in questo caso il sangue proviene per rigurgito dalle grandi vene del collo.

\* \* \*

Fissate così quelle che sono le nostre vedute sul meccanismo di azione della *emostasi preventiva da ipotensione*, passiamo a considerare i limiti e le possibilità di applicazione del metodo.

Dopo quanto abbiamo detto è inutile che spendiamo molto tempo e parole per precisare quali sono le operazioni o i territori del corpo dove l'ipotensione controllata può essere usata con vantaggio.

In tesi generale noi vorremmo limitarci a dire che, a parte le operazioni endocraniche, che rappresentano l'indicazione principe e per le quali l'indicazione stessa è ancora più precisa per l'azione antiedemigena cerebrale dell'ipotensione, l'emostasi da ipotensione trova essenzialmente le sue indicazioni nelle operazioni sul capo, sul collo, sul torace, sul bacino e non solo negli interventi nei quali è da prevedere una grande o mediocre perdita di sangue, ma anche e soprattutto in quelli in cui la emostasi preventiva e cioè avere il campo operatorio asciutto, facilita la condotta dell'intervento.

Un esempio degli interventi del I° tipo può essere rappresentato dai tumori vascolari o molto vascolarizzati di qualunque dei territori ricordati; esempi del II° tipo sono rappresentati dalle plastiche ricostruttrici, dalle fenestrazioni labirintiche ecc.

Però un'osservazione utile da fare è che, contrariamente a quanto largamente affermato nella letteratura, l'ipotensione controllata non ha indicazioni concrete né nella chirurgia di exeresi polmonare, né, nell'addome, nella chirurgia dei visceri che sono tributari della vena porta. Le ragioni, a nostro avviso, sono ovvie e riguardano, per quanto concerne la chirurgia addominale, la impossibilità che l'ipotensione influisca, se non in misura molto limitata sulla portata arteriosa e addirittura nulla sul drenaggio venoso, attesa la capillarizzazione della porta nel fegato, e che inoltre, secondo le osservazioni di Bromage, a basse pressioni, il fegato si congestiona contribuendo così ad aumentare la stasi portale. Per quanto concerne invece la chirurgia di exeresi polmonare si tratta del fatto indiscusso che la ipotensione

controllata non modifica in modo sostanziale le condizioni pressorie del piccolo circolo.

In compenso però è giustificato includere il torace fra i territori che si prestano all'applicazione dell'ipotensione controllata, in quanto la parete toracica è sede assai frequente di interventi (plastiche, pnx extrapleurici, pleurectomie, tumori della parete e della mammella ecc.), che se importano sempre una certa perdita di sangue, possono talora diventare emorragici in maniera pericolosa e viceversa decorrere con un sanguinamento molto ridotto in ipotensione controllata.

Noi, crediamo, fummo tra i primi a utilizzare questa particolare indicazione per gli interventi sulla parete del torace e nell'occasione avemmo subito la dimostrazione di quanto sia importante il drenaggio venoso ai fini dell'emostasi anche in ipotensione. In questi interventi infatti, che sono eseguiti col malato sdraiato sul fianco il braccio dal lato sul quale si opera non può essere messo in posizione tale da favorire lo scarico della vena ascellare; così dicasi dell'altro braccio compresso sotto l'ammalato contro il tavolo operatorio: per questo durante le prime fasi dell'intervento, finchè si incidono i tegumenti e i muscoli superficiali della parete, quasi non ci si accorge che il malato è in ipotensione: se ne constata gli effetti soltanto quando si attacca la parete costale vera e propria, perchè questa soltanto ha il suo drenaggio venoso libero.

Attese le indicazioni dell'ipotensione controllata per gli interventi sulla parete toracica che abbiamo or ora ricordate, è ovvio che contrariamente a quanto prima affermammo, anche le operazioni di exeresi polmonare potranno beneficiare del metodo tutte le volte che la demolizione polmonare imponga come atto preliminare la liberazione dell'organo da aderenze parietali e queste, come non di rado si verifica, si presentano particolarmente estese, tenaci e soprattutto vascolarizzate.

Però è evidente che anche in questi casi non è il vero intervento polmonare, ma il preventivo tempo toracico parietale a giovare dell'ipotensione controllata.

\* \* \*

Molto vi sarebbe da dire delle *controindicazioni* e *dei pericoli* del metodo nonchè delle *complicanze* che gli possono essere imputate. E' evidente che lo sconvolgimento dell'emodinamica che è conseguenza dell'ipotensione controllata, non può non avere ripercussioni soprattutto in quegli organi, che per le loro caratteristiche funzionali sono particolarmente sensibili a una diminuzione dell'irruzione sanguigna. E' doveroso dire che questi pericoli sono stati prospettati fin dalle prime esperienze cliniche (Griffiths, Gillies, Enderby, Davison), ma dopo i primi risultati brillanti ottenuti, sono stati forse troppo ottimisticamente valutati. Infatti i numerosi studi eseguiti in seguito, pur dando talvolta risultati contraddittori hanno però messo in evidenza la non rara esistenza di disturbi a livello del miocardio (Van Bergen e coll., Camerini, Guglielmi, Pizzioli), a carico del cervello (Van Bergen e coll., Saunders), a carico del fegato (Bromage). Inoltre la funzionalità renale subisce notevoli ripercussioni (Carette).

La maggior parte degli incidenti anche mortali registrati e dovuti ad anossia cerebrale, insufficienza cardiaca, arresto definitivo della filtrazione renale, hanno dato ragione a chi raccomandava la prudenza.

Ma altri pericoli minacciano la vita del paziente in ipotensione controllata, non ultimo la formazione di trombosi vascolari in conseguenza del rallentamento del circolo. Ed è intuitivo che questi pericoli sono più gravi quando per la necessità dell'intervento vengano a crearsi condizioni suscettibili di ostacolare l'ematosi, fatto che accade spesso nella chirurgia di exeresi polmonare.

Dunque come si vede, il metodo, anche in mani provette, presenta dei pericoli di cui non si deve disconoscere l'importanza. Se da una parte abbiamo la statistica di Hampton e Little raccolta presso 283 anestetisti inglesi di professione e nella quale il numero dei morti è stato di 46 su circa 21.000 interventi, esistono tuttavia statistiche assai meno confortanti specie in chirurgia cerebrale e toracica con una mortalità che oscilla fra i 2 e 4 %. Sicard e Sibaud hanno avuto due morti

in 125 interventi; Dauri un morto su 61 operati; Mazzoni addirittura 3 morti su 86 pazienti tanto che egli si crede autorizzato, se non a respingere del tutto il metodo, a limitarne l'applicazione a casi isolati e scelti di chirurgia nervosa, polmonare, e maxillo-facciale.

A dare ragione del profondo divario esistente fra queste ultime statistiche e ad esempio la nostra, del tutto bianca, è da osservare che noi non contiamo mai solamente sull'abbassamento della pressione arteriosa per ottenere un risultato positivo, ma come risulta anche da quanto si è detto prima, cerchiamo di valutare, e quando questo è possibile, di correggere gli altri fattori che possono favorire l'emorragia.

Pensiamo inoltre che, soprattutto quando si tratti dell'applicazione di una tecnica, come questa, assai delicata, la collaborazione tra il chirurgo e l'anestetista sia particolarmente necessaria.

Più che in altri campi il chirurgo deve a sua volta conoscere il metodo, le sue indicazioni, controindicazioni e pericoli. Solo così, egli, ben sapendo cosa chiedere all'ipotensione controllata, non farà correre un rischio inutile ai suoi pazienti e non si meraviglierà di un insuccesso che non sarà dovuto al metodo, ma a una sua errata applicazione.

Da parte sua l'anestesista dovrà avere una profonda conoscenza dei problemi che il chirurgo si appresta ad affrontare, così da potere in ogni momento valutare l'efficienza di questa tecnica nei vari tempi dell'intervento. Egli dovrà soprattutto, ben conoscendo le gravi responsabilità che il chirurgo si assume con l'atto operatorio, adattare il metodo alle esigenze dell'intervento, evitando di far correre pericoli inutili al paziente, pur di valorizzare le sue prestazioni.

\* \* \*

In ogni modo l'ipotensione controllata — ed è questa la conclusione sostanziale a cui vogliamo giungere — è senza alcun dubbio una nuova potente arma che ha dato al chirurgo delle possibilità nuove ed insperate; ma, come è un po' nell'ordine delle cose, la potenza di quest'arma ha come con-

tropartita una indubbia delicatezza e dei reali pericoli al suo uso.

Ora è intuitivo che i pericoli che l'uso della nuova arma comporta potranno essere prevenuti o neutralizzati solo con la migliore conoscenza del meccanismo intimo di azione dell'arma stessa. E pertanto è in queste direzioni, più che nella moltiplicazione cieca dell'esperienza clinica che va indirizzata la ricerca.

Per nostro conto crediamo di aver portato un contributo alla soluzione del problema dimostrando che la diminuzione del sanguinamento operatorio nell'ipotensione controllata è solo in parte spiegata dall'abbassamento della P.A.: essa dipende anche da altri fattori e non ultimo dal migliorato scarico venoso, anzi dall'annullamento della pressione venosa nel territorio dove si opera, condizioni queste che sono in gran parte realizzate da un'efficiente drenaggio posturale.

#### BIBLIOGRAFIA

- VAN BERGEN F. H., BUCKLEY J. J., FRENCH L. A., DOBKIN A. B. e BROWN I. A.: *Anesthesiology*, 1954, 15, 507. — BROMAGE P. R.: *Anaesthesia*, 1951, 6, 26. — BROMAGE P. R.: *Lancet*, 1952, 2, 10. — CARAVETTA M. e RIZZI R.: *Gior. It. Anestesiologia*, 1952, 5, 445. — CAMERINI F., GUGLIELMI F. e PIZZIOLI R.: *Gior. It. Anestesiologia*, 1952, 5, 523. — CARETTE L.: *Anesthésie et Analgésie*, 1954, 11, 125-140. — DAURI A.: *Min. Anestesiologia*, 1953, 4, 113. — DAIVSON M. H. A.: *Lancet*, 1950, 1, 252. — EBBLI C.: *Min. Anestesiologia*, 1953, 19, 5. — ENDERBY G. E. H.: *Lancet*, 1950, 1, 1145. — GARDNER J. W. e HALE D. E.: *Ann. Surg.*, 1950, 79, 635. — GRIFFITH H. W. C. e GILLIES J.: *Anaesthesia*, 1948, 3, 139. — GUGLIELMI F., RANOVECCHI E. e RICCI C.: *Giorn. It. Anest.*, 1952, 5, 517. — HALE D. E.: *Anesthesiology*, 1948, 9, 498. — HAMPTON L. J. e LITTLE D. M.: *Lancet*, 1953, 1, 26. — JAMES A., COULTER R. L. e SAUNDERS J. W.: *Lancet*, 1953, 1, 412. — LABORIT H.: *Gior. It. Anestesiologia*, 1952, 5, 541. — LAZORTHES G., CAMPAN L., ANDUZE H. e STELLET L.: *Presse Méd.*, 1952, 60, 1252. — LEATHART G. L.: *Lancet*, 1954, 1, 312. — MAZZONI P.: *Minerva Chir.*, 1954, 9, 919. — MORRIS G. C. jun., MOYER J. H., SNYDER H. B. e HAYNES B. W.: *Ann. Surg.*, 1953, 138, 706. — MORRIS G. C. jun., MOYER J. H.: *Lancet*, 1954, 2, 246. — SAUNDERS J. W.: *Lancet*, 1954, 1, 1156. — SICARD A. e SIBAUD Y.: *Presse Méd.*, 1953, 61, 712.

## I ganglioplegici in neurochirurgia

M. BOZZA

Dalla Clinica Chirurgica dell'Università di Milano, diretta dal prof. G. M. Fasiani

I ganglioplegici vengono usati in neurochirurgia quasi esclusivamente nel corso degli interventi endocranici come mezzo per ottenere l'ipotensione circolatoria controllata. Tale ipotensione viene ottenuta associando al blocco gangliare farmacologico il drenaggio di posizione ed è segmentaria, cioè prevale nelle parti del corpo che più sono elevate rispetto al cuore, nel nostro caso particolare, nell'estremità cefalica.

L'ipotensione in questa sede viene determinata allo scopo di ridurre la portata circolatoria dell'encefalo: si ottengono così due vantaggi di eccezionale valore per il neurochirurgo:

la riduzione dell'emorragia,

la riduzione del turgore dell'encefalo.

Il primo vantaggio è intuitivo e non è certo necessario descrivere l'importanza di ridurre la spoliatura sanguigna e di facilitare l'emostasi in interventi di regola altamente emorragici. Vogliamo ricordare invece il particolare valore che il secondo riveste per il buon fine di un intervento endocranico: l'ipotensione cerebrale non solo facilita la reclinazione di parti dell'encefalo e quindi il raggiungimento e la buona esposizione di lesioni profonde, ma offre anche una sicura protezione verso l'edema cerebrale intraoperatorio, sia per la riduzione del trauma tessutale, sia per l'inibizione di alterazioni circolatorie riflesse.

Agli inizi della nostra esperienza sull'uso dei ganglioplegici in neurochirurgia, il metodo venne usato solo allo scopo di ridurre l'emorragia operatoria: esso veniva quindi impiegato solo per indicazioni che possiamo definire *assolute*, e cioè per interventi su aneurismi, angiomi o altri tumori riccamente vascolarizzati.

I risultati furono fin dall'inizio assai buoni: il chirurgo era soddisfatto del campo operatorio, e i malati sembravano sopportare sen-

za danno sia il trauma chirurgico che il transitorio squilibrio emodinamico.

La comparsa di un nuovo preparato ad azione paralizzante gangliare, un sale di tiofanio, consentì dopo il primo anno di esperienza, di portare notevoli perfezionamenti alla tecnica. Il primo ganglioplegico che si era usato, l'esametonio, ha infatti due grossi inconvenienti: quello di dare tachifilassi e quello di essere di lunga durata d'azione: ne derivano difficoltà di dosaggio e difficoltà nel controllo dell'ipotensione; questa più che *controllata* è una ipotensione *indotta*, il cui grado e la cui durata dipendono da fattori che sfuggono alla volontà dell'anestetista. Il nuovo farmaco, Arfonad, è privo di questi inconvenienti, poiché non dà tachifilassi, se non in casi rari, ed ha un'azione fugacissima (2-3 minuti). Somministrandolo per infusione continua è possibile ottenere, mediante variazioni della velocità di introduzione del farmaco, una ipotensione regolabile a volontà come grado e come durata; e cioè un'ipotensione veramente « *controllata* » e adattabile di minuto in minuto ai tempi operatori ed alle condizioni del paziente. La sospensione dell'infusione porta entro breve tempo (3'-5') alla ripresa del tono vascolare: è evidente quanto ciò possa essere prezioso in casi di emergenza: emorragie gravi, sovradosaggio accidentale o altri incidenti o anche solo quando il chirurgo desidera assicurare l'emostasi a pressione normale.

Fin dai primi casi si ebbe la certezza che l'ipotensione ottenuta con il nuovo farmaco aveva un margine di sicurezza più ampio. E fu questo miglioramento tecnico che, assieme alla bontà dei risultati ottenuti e alla rarità degli incidenti, portò alla decisione, presa circa un anno fa, di allargare il campo

(\*) Parte del testo di questa comunicazione è tratta dalla relazione presentata al V congresso della Società Italiana di Neurochirurgia (Roma, 18-19 dicembre 1954).

di impiego della ipotensione controllata. Accanto alle indicazioni *assolute* costituite, come si è detto, dagli interventi nel corso dei quali era assolutamente necessario ridurre l'emorragia, ne vennero accettate altre, che possiamo chiamare indicazioni *relative*, rappresentate da quegli interventi nei quali è particolarmente utile una buona ipotensione cerebrale: operazioni che si svolgono in profondità o in vicinanza di centri vitali o di tronchi nervosi particolarmente delicati (tumori dell'angolo pontocerebellare, neurotomie retrogasseriane, ecc.) ed altre durante le quali è facile l'insorgenza di edema cerebrale (exeresi di gliomi e di tumori endoventricolari, asportazione di grossi ascessi, ecc.).

Una tale decisione era piuttosto grave, perchè veniva a contrastare con l'opinione di numerosi ed assai esperti anestetisti, i quali considerano l'ipotensione controllata una tecnica di eccezione, il cui uso va limitato ai casi nei quali essa è assolutamente necessaria per la riuscita di un intervento decisivo per la vita del paziente.

Un anno è passato: e noi riuniamo oggi i nostri primi risultati per fare una specie di esame di coscienza e stabilire se la decisione presa sia stata giustificata dai fatti o sconsigliata come temeraria.

E vorrei per prima cosa esporvi le ragioni per le quali la decisione poteva essere se non temeraria, per lo meno imprudente.

L'ipotensione controllata deve essere considerata una tecnica pericolosa perchè mette a repentaglio la più essenziale delle funzioni vitali: l'apporto di ossigeno ai tessuti (3, 31, 91, 92). Nel caso particolare della chirurgia endocranica essa espone più che in altre al rischio di determinare, attraverso una riduzione eccessiva della portata circolatoria dell'encefalo, una anossia del tessuto nervoso (4, 7, 8, 26, 31, 43, 44, 51, 53, 86, 89, 108).

La riduzione di circolo normalmente viene ben tollerata dalle strutture nervose entro limiti piuttosto ampi, che sono quelli che noi sfruttiamo ai fini chirurgici per due ragioni:

a) le richieste di ossigeno dell'encefalo sono ridotte durante l'anestesia generale (56, 94, 121);

b) il ridotto apporto circolatorio viene parzialmente compensato con un aumento della utilizzazione dell'ossigeno del sangue. Ciò si manifesta con l'aumento della differenza arterio-venosa di contenuto in ossigeno del sangue cerebrale (52, 87, 109).

I limiti di tolleranza vengono superati e si giunge quindi all'anossia del tessuto nervoso in alcune condizioni che elenchiamo in breve.

La prima è ovvia ed è data dall'ipotensione eccessiva, specialmente se associata ad un drenaggio posturale spinto.

La seconda è data dalle alterazioni sclerotiche dei vasi dell'encefalo.

La terza è data dalle compressioni estrinseche sulla rete vascolare intracranica.

L'ipotensione eccessiva è specialmente pericolosa quando, per la posizione del malato sul tavolo operatorio, vi sia un forte dislivello fra cuore e vertice: in un uomo che abbia il tronco verticale tale dislivello è di circa 45 cm. cui corrisponde una pressione di 35 mm Hg. La pressione normale del sangue nei capillari cerebrali è di 15 mm Hg. In un uomo seduto quindi, anche ammettendo che tutte le resistenze vascolari al flusso ematico siano annullate, è necessaria una pressione aortica media di  $35 + 15 = 50$  mm Hg perchè si abbia un circolo normale a livello dei capillari dell'encefalo. Al di sotto di questi valori l'ipossia cerebrale è inevitabile.

Il calcolo teorico è stato confermato dall'esperienza.

I nostri malati hanno una posizione sul tavolo operatorio che comporta un dislivello cuore-vertice variabile fra 25 e 35 cm. In effetti, ogniquivolta la pressione arteriosa massima misurata all'omero è scesa al di sotto di 45-35 mm Hg si sono avuti segni clinici con ogni probabilità attribuibili ad ipossia bulbare (74): iperpernea, respiro periodico, apnea. I disturbi sono scomparsi con il ritorno della pressione a valori superiori a 50 mm Hg o con l'annullamento del dislivello cuore-vertice, cioè con il ritorno alla posizione orizzontale.

Nella serie di casi che presentiamo l'incidente si è verificato solo due volte: in en-

trambi i casi esso era dovuto a sovradosaggio del ganglioplegico in pazienti di imprevista ed eccezionale vasolabilità. Corretto entro 1-2 minuti non ha lasciato in alcun caso danni riconoscibili clinicamente. Ci ha però messo sull'avviso e noi poniamo oggi ogni attenzione nell'evitare per quanto è possibile, o nel correggere prontamente, le cadute di pressione massima al di sotto di 50 mm Hg, senza attendere i segni di sofferenza bulbare.

La seconda condizione che aggrava il rischio di anossia cerebrale è data dalle alterazioni vascolari dell'encefalo stesso.

Negli individui sani durante l'ipotensione da ganglioplegici si ha una forte caduta delle resistenze nel circolo cerebrale che tende a compensare la caduta di pressione: cosicchè la portata circolatoria dell'encefalo si riduce a valori pericolosamente bassi solo per gradi estremi di ipotensione (29, 43, 44, 54, 87).

Negli individui affetti da arteriosclerosi o da ipertensione maligna i vasi sono rigidi ed i meccanismi di compenso legati alla vasodilatazione sono inefficienti (114). In questi casi l'ipotensione non viene compensata dalla caduta delle resistenze e la portata circolatoria dell'encefalo si riduce di molto per cadute modeste di pressione (68). Non è difficile immaginare quello che può avvenire: e sono descritti numerosi casi di mono o emiplegia, deterioramento mentale, cecità o addirittura morte improvvisa in malati sottoposti ad ipotensione controllata ed affetti da alterazioni sclerotiche delle carotidi o dei vasi encefalici (25, 48, 92, 100).

Fra le indicazioni relative della nostra serie di casi sono compresi 35 interventi per nevralgia del trigemino. Come è noto questi malati sono assai spesso anziani ed affetti da malattie dell'apparato circolatorio; tra i nostri ve ne sono 12 di età superiore ai 60 anni, dei quali due rispettivamente di 71 e 79 anni; non pochi mostravano evidenti segni clinici e radiologici di sclerosi vascolare diffusa. I neurochirurghi sanno bene come in questi malati durante l'intervento possano verificarsi violenti sbalzi di pressione che in qualche caso portano ad accidenti cerebrovascolari (emorragia, rammollimento) gravi o mortali.

Il ganglioplegico venne usato in questi ma-

lati proprio per prevenire questi incidenti: ma per le ragioni sopra dette c'era ragione di temere che l'ipotensione potesse essere a sua volta causa di danni altrettanto gravi. Ciò non si è verificato ed i nostri malati hanno tollerato tutti molto bene tanto l'intervento che l'ipotensione.

Non crediamo che questo risultato sia da attribuire soltanto ad una eccezionale buona fortuna: in questi casi sono state adottate infatti tutte le precauzioni per evitare squilibri circolatori bruschi e l'ipotensione è stata contenuta entro limiti assai stretti come entità e durata. Il compito di condurre a buon fine questi delicati malati ci è stato molto facilitato dall'uso dell'Arfonad, il ganglioplegico ad azione ultrabreve di cui si è detto.

Con questo farmaco abbiamo potuto ottenere e mantenere un livello prefissato di pressione adatto a ciascun malato e modificarlo ai primi segni di intolleranza, e limitare la durata dell'ipotensione al solo tempo operatorio principale.

La terza condizione che aumenta il rischio dell'ipotensione controllata in neurochirurgia è data dalle compressioni estrinseche sui vasi cerebrali. Ciò si verifica in due circostanze: a teca chiusa, per la presenza di ipertensione intracranica, a teca aperta per l'uso di spatole che comprimono parti dell'encefalo.

L'ipertensione endocranica di qualunque origine provoca un aumento delle resistenze vascolari nel circolo cerebrale, che è proporzionale alla pressione esercitata sui vasi dall'esterno. Tale aumento di resistenza viene compensato, fino ad un certo limite, da un aumento della pressione arteriosa, cosicchè il circolo cerebrale si mantiene normale. Superato il limite critico (circa 450 mm H<sub>2</sub>O di tensione endocranica), la pressione esistente nei vasi cerebrali non riesce più a vincere le resistenze aumentate, ed il compenso cede: il circolo cerebrale si riduce in misura proporzionale all'aumento di tensione (66, 67, 104, 110).

E' facile immaginare come le variazioni emodinamiche improvvise apportate dal blocco gangliare possono spostare in questi

casi verso lo scompenso un circolo cerebrale ai limiti della norma (96, 97).

In pratica abbiamo osservato che l'indurre l'ipotensione arteriosa a teca chiusa in presenza di grave ipertensione intracranica può portare alla comparsa di disturbi del respiro analoghi a quelli che si hanno per ipotensione eccessiva.

In questa serie si è quindi preferito indurre l'ipotensione a teca aperta, quando non addirittura a dura aperta, e l'incidente non si è mai presentato.

Ma una volta aperta la teca il pericolo, di origine diversa, persiste. Per raggiungere i tumori e le lesioni situate profondamente, è necessario sollevare o deprimere parti dell'encefalo. Durante l'ipotensione controllata ciò riesce assai facile: il tessuto cerebrale si affloscia e può essere reclinato senza alcuna difficoltà; ma è altrettanto facile che durante queste manovre, per stiramento o compressione, si abbia l'arresto del flusso sanguigno, già lento ed a bassa pressione, entro i vasi di quella zona di tessuto. Nella letteratura sono descritti alcuni casi venuti a morte poche ore dopo un intervento sulla fossa cranica media per edema massivo di un emisfero cerebrale; la comparsa di tale edema viene attribuita all'ischemia provocata in quell'emisfero dalla compressione esercitata dalla spatola usata per reclinario (2).

Non abbiamo avuto occasione, per fortuna, di fare esperienza diretta di questa gravissima complicazione, ma uno dei primi casi operati in ipotensione nella nostra clinica ci aveva già dimostrato che questo pericolo è reale e non limitato all'encefalo.

Un uomo di 52 anni venne operato di asportazione di un grosso meningioma. L'ipotensione venne mantenuta entro limiti modesti (80-90 mm Hg) ma fu molto prolungata. L'indomani dell'intervento comparve una amaurosi completa unilaterale da ischemia retinica ed una vasta zona di necrosi della cute della superficie anteriore della gamba. L'occhio danneggiato era stato compresso per tutto il tempo dell'intervento da una striscia di cerotto disposta obliquamente per fissare la testa. All'altezza dell'escara tibiale passava una larga cinghia usata per sostenere il ma-

lato nella posizione semiseduta necessaria per il drenaggio posturale. Si era verificato cioè in sede extracerebrale quanto osservato da altri per l'encefalo: durante il periodo di regime circolatorio ridotto una compressione di per sé non eccessiva aveva provocato una ischemia totale dei tessuti tale da determinarne la necrosi (16, 50, 119).

Ma i pericoli dell'ipotensione non si limitano all'anossia cerebrale. Anche il miocardio ed il rene possono risentirne in modo irrimediabile.

Nella nostra serie non si è avuto alcun caso di sofferenza miocardica; condividiamo l'impressione di altri anestetisti: che, se si escludono casi di gravissima alterazione delle coronarie, il cuore risente dell'ipotensione in misura molto minore dell'encefalo.

Il rene può essere gravemente danneggiato dall'ipotensione (10, 41, 76, 80, 82, 92, 120). All'inizio della nostra esperienza sui ganglioplegici abbiamo avuto un caso di blocco renale transitorio comparso dopo un intervento eccezionalmente lungo. L'incidente non si è ripetuto neppure in forma meno grave in questa serie di malati, ma esso è tanto temibile che noi poniamo molta attenzione nel ridurre al minimo il periodo di ipotensione, convinti che per questo organo il danno maggiore derivi dalla durata piuttosto che dalla grandezza della riduzione di pressione.

Comunque noi consideriamo l'insufficienza renale, accanto alle alterazioni gravi dell'irrorazione miocardica, una controindicazione assoluta all'ipotensione (105, 123).

I ganglioplegici sono stati usati in neurochirurgia anche nel decorso postoperatorio: con la speranza di prevenire o dominare l'edema cerebrale postoperatorio così come si era ottenuto per quello intraoperatorio.

A questo scopo si è usato un ganglioplegico ad azione prolungata, l'esametonio, per via intramuscolare a dosi ripetute ogni 2-4 ore, associato a modesto drenaggio posturale, in modo da mantenere la pressione arteriosa all'omero fra 95 e 110 mm Hg, o comunque di 15-30 mm Hg al disotto dei valori pressori normali del paziente. In alcuni casi il trattamento è stato istituito immediatamente alla fine dell'intervento; spesso ancor prima e cioè quando, controllata l'emostasi a pressione normale, il chirurgo si accingeva a chiudere la teca cranica.

L'indicazione per tale trattamento è stata posta quando:

a) l'asportazione di un tumore era stata incompleta;

b) quando preesisteva all'inizio dell'intervento un notevole grado di edema cerebrale (come avviene spesso per i processi infiammatori: accessi, tubercolomi) o quando era comparso edema o rigonfiamento durante l'intervento;

c) genericamente quando in un paziente con ipertensione intracranica preoperatoria le strutture nervose erano state traumatizzate senza che l'intervento avesse portato ad una evidente decompressione. In questi casi il trauma chirurgico con grande frequenza provoca la comparsa di edema postoperatorio.

I risultati non sono controllabili perchè la nostra esperienza è limitata e non abbiamo una serie di confronto: nè è facile valutare l'entità dell'edema cerebrale postoperatorio, che ha segni clinici simili a quelli dati dall'alterazione delle funzioni delle strutture del tronco cerebrale o del diencefalo: ottundimento del sensorio, ipertermia, tachicardia, ecc.

Si ha però l'impressione che un tale trattamento, prolungato per 36-48 ore, possa essere effettivamente utile per prevenire la comparsa di edema grave. In tutti i casi nei quali esso venne istituito precocemente, non si ebbe alcun segno clinico di edema nel decorso postoperatorio, e ciò anche in casi nei quali nel corso o alla fine dell'intervento il cervello aveva preso a gonfiarsi minacciosamente.

Ma in altri malati nei quali il trattamento venne iniziato quando già l'edema persisteva da ore o giorni con segni gravi di sofferenza dei centri vegetativi o del tronco cerebrale si ebbe la sensazione che esso fosse inutile se non addirittura dannoso.

Tanto che oggi noi siamo convinti che nei casi che presentano un tale quadro, che corrisponde a quello dell'ipertensione intracranica scompenzata, l'uso dei ganglioplegici sia controindicato.

L'esperienza di questo anno di impiego « estensivo » dei ganglioplegici in neurochirurgia, ci ha dimostrato che tutti i pericoli che abbiamo descritto sono ben reali, ma che, per la maggior parte, essi sono evitabili se ad un'estrema correttezza di tecnica anestetica si associa una sorveglianza scrupolosa e incessante delle condizioni del malato.

In poco più di un anno sono stati operati con l'ausilio della ipotensione controllata 130 malati, dei quali 51 per indicazione « assoluta » e 79 per indicazione « relativa », tutti sempre per interventi endocranici.

Non si è avuto alcun decesso durante l'in-

tervento, nè alcun incidente intraoperatorio grave, irreversibile attribuibile all'ipotensione. Si è avuta una sola complicazione postoperatoria imputabile alla tecnica ipotensiva o alla tossicità del farmaco usato (caso n. 2, amaurosi unilaterale e blocco renale transitorio (16); in particolare, la frequenza dell'ematoma postoperatorio è inferiore al 5 %, valore normale per gli interventi in anestesia locale.

La mortalità postoperatoria è di poco superiore al 6 %. Se si escludono i 35 operati per nevralgia del trigemino, tutti sopravvissuti, resta una serie « pura » di malati operati per processi espansivi o aneurismi intracranici per la quale la mortalità è di poco più dell'8 %. Questa cifra è inferiore a quelle comunemente accettate come normali per la neurochirurgia. Al recente congresso di anestesia tedesco le cifre pubblicate per serie analoghe vanno dal 12 al 20 % (1).

E potremmo concludere proprio qui il nostro esame di coscienza: poiché, in definitiva, in una chirurgia pericolosa come questa è proprio la mortalità operatoria quella che prima di tutto deve pesare sulla valutazione di un metodo di anestesia: l'ipotensione controllata, con la quale abbiamo assicurato al chirurgo la riduzione del sanguinamento e del turgore cerebrale e la protezione dall'edema cerebrale acuto, non è stata pagata dai malati con un aumento del rischio operatorio. Questa constatazione risponde al quesito che ci siamo posti all'inizio, dimostrando che la decisione di un anno fa non fu affatto temeraria.

Ma l'esame di coscienza non sarebbe del tutto onesto e completo se si dimenticasse di dire che, pochi mesi prima di questa decisione, diciamo positiva, ne avevamo presa un'altra, sempre per la neurochirurgia, del tutto negativa.

Nel marzo 1953, infatti, si era deciso di sospendere nei nostri reparti e sale operatorie l'impiego delle tecniche dette di *anestesia potenziata* e di *ibernazione artificiale* e di limitare l'uso dei derivati della dibenzo-

(1) Di questi 130 malati un gruppo di 55 è stato già presentato in una nota preliminare sull'uso dell'Arfonad (17).

paratiazina, che sono la base di quelle tecniche, a poche e ben precise indicazioni.

La decisione veniva a contrastare coll'entusiasmo allora nascente per queste tecniche. Diversi chirurghi ed anestetisti sostenevano infatti, che questi farmaci e queste tecniche sono assai utili in neurochirurgia, non solo per quelle indicazioni relative per le quali noi oggi impieghiamo l'ipotensione controllata, ma anche per tutti gli altri interventi endocranici. Si otterrebbe con essi un ottimo campo operatorio, un certo grado di ischemia posturale, un più grande margine di sicurezza per l'ipotensione controllata, e specialmente una notevole riduzione o addirittura la scomparsa delle complicazioni postoperatorie: alterazioni del sensorio, della termoregolazione ecc. (73).

Abbiamo rinunciato a tanti vantaggi per due diverse ragioni.

*La prima* è legata ai farmaci usati.

I derivati della dibenzoparatiazina hanno delle azioni un po' misteriose: nei lavori clinici sono stati battezzati oltre che ganglioplegici, il che è del tutto inesatto, come neurolettici, neuroplegici, deconnettori, sinaptolitici, narcobiotici e anche ganglioplegici centrali.

Il significato di queste definizioni ci è sempre sfuggito ed abbiamo preferito ignorarlo, ripudiando anche il dubbio che proprio ed esclusivamente in esse risieda l'eccezionale importanza raggiunta in clinica da tali sostanze.

Comunque anche per i farmacologi queste sostanze sono, per la molteplicità e complessità delle azioni esplicate, di assai difficile classificazione.

I farmaci potenzianti hanno tutti una intensa azione depressiva sui centri nervosi (11, 12, 13, 14, 24, 28, 36, 55, 57, 70, 102, 113, 116, 122). Per la clorpromazina tale azione è accompagnata da una significativa riduzione del consumo di ossigeno del tessuto nervoso « in vitro » (28, 95) e dell'encefalo « in vivo » (più del 24 % (9)). La riduzione di metabolismo appare un effetto diretto del farmaco sulle cellule nervose poichè, malgrado la contemporanea riduzione della portata circolatoria cerebrale, la differenza artero-venosa di contenuto in O<sub>2</sub> è pure ridotta (9).

Gli autori francesi attribuiscono grande importanza a questo effetto nell'interpreta-

zione degli effetti terapeutici dell'ibernazione (71, 72, 73). Ma quello che lascia molto perplessi è che in realtà questa riduzione di metabolismo *non si accompagna affatto ad un aumento di resistenza del sistema nervoso centrale all'anossia*. Alle già numerose esperienze in questo senso (18) si sono aggiunti resoconti recenti di autori tedeschi che confermano che, mentre l'ipotermia al di sotto di 34° C aumenta effettivamente la resistenza del cervello all'ipossia acuta (148), il trattamento con clorpromazina la riduce notevolmente (35, 58, 93, 111).

Ci si chiede di fronte a questi risultati se l'azione della clorpromazina sul metabolismo cerebrale debba essere considerata utile a favorevole agli effetti della protezione sia dal trauma chirurgico che dall'ipossia transitoria data dall'ipotensione controllata (39, 60), o non sia piuttosto da temere.

Comunque l'azione sedativa centrale, utilissima in alcuni casi particolari, può in altri essere assai pericolosa; essa infatti rallenta assai il risveglio dalla narcosi e maschera le alterazioni del sensorio, sintomi di importanza capitale in neurochirurgia.

I derivati della dibenzoparatiazina hanno inoltre azioni evidenti sulla pressione arteriosa e sul ritmo cardiaco: essi possono tutti dare, in maggiore o minor misura, *ipotensione e tachicardia* (6, 20, 27, 34, 36, 38, 45, 47, 49, 62, 90, 98, 103, 113). Ciò è particolarmente evidente per la clorpromazina, la cui azione in questo senso può prolungarsi oltre le 24 ore (62). L'effetto ipotensivo sembra legato ad una *vasodilatazione*, in prevalenza cutanea, di origine sia centrale (depressione dei centri vasomotori), che periferica (azione diretta sui vasi) (45); ma esso è dovuto anche in buona parte ad una *depressione del miocardio* (21, 22, 23, 38, 42, 61, 63, 81, 102); quest'ultima è certamente indesiderabile e temibile nei malati più delicati e durante narcosi, come quelle in ipotensione, che già di per sé portano a pericolose alterazioni emodinamiche.

Limitando la discussione a queste sole due proprietà dei derivati della dibenzoparatiazina, ci è parso che esse possano essere utilizzate, accanto ad altre, come quella anti-

emetica o ipotermizzante, soltanto in casi isolati e con precise indicazioni; ma che per contro esse stesse precludano l'uso sistematico di questi farmaci, specialmente in associazioni più o meno «potenzianti» o «potenziate», durante la narcosi neurochirurgica.

La seconda ragione è legata alle modalità di impiego dei farmaci, cioè alle tecniche vere e proprie.

Abbiamo abbandonato l'anestesia potenziata e l'ibernazione artificiale, dopo averle ripetutamente sperimentate, perchè nelle nostre mani esse non hanno dato risultati sovrappubbili a quelli descritti dagli autori francesi.

Riassumiamo le nostre osservazioni (15, 101).

Non abbiamo ottenuto un potenziamento evidente degli anestetici generali, neppure ripetendo le osservazioni e sottoponendo i dati ad un'analisi statistica accurata: una riduzione del consumo di anestetici si ottiene solo moltiplicando il numero e le dosi dei farmaci potenzianti. Non abbiamo ottenuto una protezione dai riflessi vegetativi; nè con l'anestesia potenziata, durante la quale qualche volta le reazioni del polso e della pressione agli stimoli operatori sono parse addirittura accentuate; e neppure con l'ibernazione artificiale: questa tecnica in qualche caso è sembrata utile a sedare almeno temporaneamente le grandi sregolazioni vegetative postoperatorie, in altri ci è parso per contro che abbia facilitato la comparsa di segni gravissimi di deficit o quella, tardiva, di complicazioni settiche o trofiche. Dei trenta malati che abbiamo ibernato un terzo è venuto a morte, e questo non ci è parso un brillante risultato anche se dei 30 malati, 13 erano già in condizioni molto gravi.

E quindi abbiamo abbandonato il primo metodo perchè non offre alcun vantaggio sulla anestesia generale classica, più semplice e più sicura, il secondo perchè non sembra avere, almeno nelle nostre mani, la straordinaria efficacia terapeutica da altri vantata, mentre può essere decisamente pericoloso ed è sicuramente di una eccessiva complessità tecnica. Ed ancora oggi mante-

niamo un tale atteggiamento negativo; in questa decisione ci è di conforto la constatazione che le nostre cifre di mortalità non sono dissimili da quelle dei reparti neurochirurgici che fanno uso parziale di queste tecniche; mentre sono notevolmente inferiori a quelle di alcuni reparti dove si iberna ad oltranza.

Uno dei derivati della dibenzoparatiagina usati per queste tecniche, la clorpromazina, pare invece che possa avere qualche indicazione utile in neurochirurgia.

Ne utilizziamo l'intensa azione sedativa centrale (1, 32, 33, 36, 75, 118), in associazione con i barbiturici e gli analgesici, per sedare le agitazioni psicomotorie più gravi, le cefalee da ipertensione endocranica, i dolori resistenti agli oppiacei. Otteniamo risultati costanti dal suo uso in piccole dosi come antiemetico centrale (19, 28, 40, 64, 115). Infine l'abbiamo usata recentemente durante gli interventi endocranici in anestesia generale con lo scopo di ridurre il turgore cerebrale ed il sanguinamento. Si è dimostrato infatti, come si è già detto, che questo farmaco riduce la portata circolatoria cerebrale, costringe i vasi dell'encefalo ed abbassa le richieste metaboliche del tessuto nervoso. Abbiamo ottenuto una discreta riduzione del turgore dell'encefalo in circa due terzi dei casi, e cioè quando la somministrazione del farmaco era stata seguita da una più o meno spiccata ipotensione.

Però in quest'ultimo impiego il farmaco non può certo sostituire i ganglioplegici; l'ipotensione ottenuta con la clorpromazina è infatti imprevedibile ed incontrollabile: talora imponente per dosi piccolissime, tal'altra modesta anche per dosi elevate; qualche volta fugacissima, altre volte della durata di parecchie ore ed insensibile alle comuni terapie di rianimazione; per di più come si è detto, nella sua genesi ha importanza un indesiderabile effetto diretto sul cuore.

L'anestetista in neurochirurgia è in continua battaglia con fenomeni misteriosi legati alle interferenze chirurgiche con le strutture regolatrici centrali; e personalmente io preferisco se devo, per facilitare l'opera del chirurgo, indurre a mia volta delle modificazioni

in tali meccanismi di regolazione, usare delle armi ad azione semplice, ben nota, ben controllabile: tali armi, almeno per quanto riguarda il controllo dell'emodinamica cerebrale, le abbiamo già; e finché la farmacologia non potrà offrirne altre che, accanto alla costante efficacia uniscano bassa tossicità, selettività d'azione e quindi facilità di impiego, preferisco restare fedele ai vecchi ganglioplegici.

Per quel che riguarda i disordini neurovegetativi non si può dimenticare che la loro miglior terapia preventiva consiste nell'evitare il trauma alle strutture centrali più delicate: l'anestetista può contribuire a questo fine in modo molto semplice: offrendo al chirurgo un buon campo operatorio. E proprio in questo, nel buon campo operatorio, risiede l'insostituibile pregio dell'uso dei ganglioplegici in neurochirurgia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ADAM H. e MELON R.: Anesthésie et Analg., 1952, 9, 39. — 2) ANDERSON S. e MCKISSOCK W. G.: Lancet, 1953, II, 265, 754. — 3) ANYLIAN W. G. e coll.: Surgery, 1954, 36, 375. — 4) ARMSTRONG DAVIDSON M. H.: Anaesthesia, 1952, 7, 116. — 5) ASSALI N. S., DOUGLASS R. A. e SUYEMOTO R.: Circulation, 1953, 8, 62. — 6) BAXTER R. W., BOLSTER J. A. e MC KECHNIE S.: Anaesthesia, 1954, 9, 79. — 7) BEECHER H. K., Mc DONOUGH F. K. e FORBES A.: J. Neurophys., 1938, 1, 324. — 8) BERGEN E. H., BUCKLEY J. J., DORKIN A. B., PEYTON W. T., FRENCH L. A. e BROWN I. A.: Bull. Minnesota Hosp. Med. Found., 1953, 24, 452; riassunto in Anesthésie Analgésie, 1953, 10, 648. — 9) BERNSMEIER A.: Anaesthetist, 1954, 3, 149. — 10) BLOCK M. A., WAKIM K. G., MANN F. C. e BENNETT W. A.: Surgery, 1952, 32, 551. — 11) BOVET D.: Rendic. Istituto Sup. Sanità, 1953, 16, 608. — 12) BOVET D.: Anaesthetist, 1954, 3, 13. — 13) BOVET D., DUREL P. e LONGO V.: C. R. Soc. Biol., 1950, 144, 514. — 14) BOVET D. e LONGO V. G.: J. Pharm. Exp. Therap., 1951, 102, 22. — 15) BOZZA M.: Chirurgia, 1953, 8, 295. — 16) BOZZA M., CELOTTI M. e FRERA C.: Chirurgia, 1953, 8, 454. — 17) BOZZA M.: Acta Anaesthesiol., 1953, 4, 389. — 18) BOZZA M.: Acta Anaesthesiol.: in stampa; riassunto in «Il Freddo», 1954, n. 3, 8, 10. — 19) BRAND E. D., HARRIS T. D., BORISON H. L. e GOODMAN L. S.: J. Pharm. Exp. Therap., 1954, 110, 86. — 20) BROGLIE M. e coll.: Aertztl. Wschr., 1954, 30, 697. — 21) CAHN J. e CAMPAN L.: Anaesthetist, 1954, 3, 155. — 22) CAHN J., MELON J. M., DUBRASQUET e BODIOU: Anesthésie et Analg., 1954, 11, 513. — 23) CAHN J. e MELON J. M.: Anesthésie et Analg., 1954, 11, 533. — 24) CATHALA H. P. e POCIDALO J.: C. R. Soc. Biol., 1952, 146, 1709. — 25) COMMITTEE upon DEATHS ASSOCIATED WITH ANAESTHESIA: Anaesthesia, 1953, 8, 263. — 26) CORRESPONDENCE (BACON W. B.): Brit. Med. J., 1954, I, 4872, 1210. — 27) CORRESPONDENCE (PRESTON F. S. e WISHART H. Y.): Brit. Med. J., 1954, I, 645. — 28) COURVOISIER S., FOURNEL J., DUCROT R., KOLSKY M. e KOETSCHET R.: Arch. Int. Pharmacodyn. et Thér., 1953, 92, 305. — 29) CRUMPTON C. W. e MURPHY Q. R.: J. Clin. Invest., 1952, 31, 622. — 30) DAVID M. e DELIGNÉ: Rev. Neurol., 1954, 90, 619. — 31) DAVISON M. H. A.: Anaesthesia, 1953, 8, 255. — 32) DELAY J., DENIKER P. e HARL J. M.: Ann. méd.-psychol., 1952, 110, 267. — 33) DELAY J., DENIKER P., HARL J. M. e GRASSET A.: Ann. méd.-psychol., 1952, 110, 398. — 34) DELÈGUE L., LEPINTRE J. e KLEIN M. R.: Rev. Neurol., 1954, 90, 605. — 35) Discussione sul tema di relazione: L'anesthésie en neurochirurgie; Rev. Neurol., 1954, 90, 601. — 36) DOBKIN A. B., GILBERT R. G. B. e LAMOUREUX L.: Anaesthesia, 1954, 9, 157. — 37) DUNDEE J. W., SCOTT W. E. B. e MESHAM P. R.: Brit. Méd. J., 1953, II, 1244. — 38) DUNDEE J. W., GRAY T. C., MESHAM P. R. e SCOTT W. E. B.: Brit. Med. J., 1953, II, 1237. — 39) DUNDEE J. W., FRANCIS I. L. e SEDZIMIR C. B.: Lancet, 1954, I, 266, 885. — 40) DUNDEE J. W.: Brit. J. Anaesth., 1954, 26, 357. — 41) EVANS B. e ENDERBY G. E. H.: Lancet, 1952, I, 262, 1045. — 42) FINKELSTEIN M., SPENCER W. A., HAMMEN C. S. e ALBERT S. N.: Fed. Proc., 1954, 13, 354. — 43) FINNERTY F. A. Jr., WITKIN L. e FAZEKAS J. F.: J. Clin. Invest., 1954, 33, 933. — 44) FINNERTY F. A. Jr., WITKIN L. e FAZEKAS J. F.: J. Clin. Invest., 1954, 33, 1227. — 45) FOSTER C. A., O'MULLANE E. J., GASKELL P. e CHURCHILL-DAVIDSON H. C.: Lancet, 1954, II, 267, 614. — 46) FRIEBEL H., FLICK H. e REICHEL C.: Arzneim forsch., 1954, 4, 171; citato da Dundee (n. 40). — 47) GARMAN G., MAY A. R. e FOLKSON A.: Brit. Med. J., 1954, II, 439. — 48) GILLAN J. G.: Canad. Med. Ass. J., 1953, 69, 294. — 49) GLANZMANN S. e SALVA MIGUEL J. A.: Acta Allergol., 1949, 2, 26. — 50) GOLDSMITH A. J. B. e HEWER A. J. H.: Brit. Med. J., 1952, II, 759. — 51) GOUGH HUGHES e RIDDLE H.: Lancet, 1954, I, 266, 1347. — 52) GRABNER G., MLCZOCZ F., STEINBEREITHNER K. e VETTER H.: Anaesthetist, 1954, 3, 50. — 53) HAMPTON L. J. e LITTLE D. M. Jr.: A. M. A. Arch. Surg., 1953, 67, 549. — 54) HENRY J. P., GAVER O. H., KEY S. S. e KRAMER K.: J. Clin. Invest., 1951, II, 30, 292. — 55) HIEBEL G., BONVALLET M. e DELL P.: Electroencephalography and clin. Neurophysiology, 1954, 6, 160. — 56) HIMWICH W. A., HOMBURGER E., MARESCA R. e HIMWICH H. E.: Amer. J. Psychiatr., 1947, 103, 689. — 57) HIMWICH H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders, Baltimore Williams e Witkins Co., 1951. — 58) HIRSCH H.: Anaesthetist, 1954, 3, 151. — 59) HOLMAN J. e GOTH A.: Fed. Proc., 1952, (parte I), II, 358. — 60) HOPKIN D. A. B.:

- Lancet, 1954, I, 266, 1186. — 61) HUGUENARD P.: Anesthésie et Analg., 1954, 11, 583. — 62) HUDOBRO F.: Arch. Int. Pharmacodyn., 1954, 98, 308. — 63) HUTCHESON D. E.: J. Pharm. Exp. Therap., 1953, 108, 340. — 64) ISAACS B. e MACARTHUR J. G.: Lancet, 1954, II, 267, 570. — 65) KERN E., SCHWARTZ M., VINCENT-ESPINASSE J. e FERNANDEZ Y.: Anesthésie et Analg., 1954, 11, 631. — 66) KETY S. S., SHENKIN H. A. e SCHMIDT C. F.: J. Clin. Invest., 1948, 27, 493. — 67) KETY S. S.: Am. J. Med., 1950, 8, 205. — 68) KETY S. S., KING B. D., HORVATH S. M., JEFFERS W. A. e HAFKENSCHIEL: J. Clin. Invest., 1950, 29, 402. — 69) KILDUFF C. J.: Lancet, 1954, I, 266, 337. — 70) LABORIT H., HUGUENARD P. e ALLUAUME R.: Presse Med., 1952, 60, 206. — 71) LABORIT H.: Résistance et soumission en physiobiologie. L'hibernation artificielle, Masson et C<sup>ie</sup>, 1954. — 72) LABORIT H.: Anaesthesist, 1954, 3, 20. — 73) LABORIT H. e HUGUENARD P.: Pratique de l'hibernothérapie, Masson et C<sup>ie</sup>, Paris, 1954. — 74) LAZORTHES G., CAMPAN L., ANDUZE H. e STELLET L.: Presse Med., 1952, 60, 1253. — 75) LEHMANN H. E.: A. M. A., Arch. Neurol. Psych., 1954, 71, 227. — 76) MACKINNON J.: Lancet, 1952, II, 263, 12. — 77) MAGILL I. W., SCURR C. F. e WYMAN J. B.: Lancet, 1953, I, 264, 219. — 78) MARGUERITTE M. e VOURC'H G.: Anesthésie et Analg., 1954, 11, 642. — 79) MC CUBBIN J. W. e PAGE I. H.: J. Pharm. Exp. Ther., 1952, 105, 437. — 80) MC QUEEN E. G.: Med. J. Aust., 1952, I, 769. — 81) MELVILLE K. I.: Fed. Proc., 1954, 13, 386. — 82) MILES B. F., de WARDENER H. E., CHURCHILL-DAVIDSON H. C. e WYLIE W. D.: Clin. Sci., 1952, 11, 73. — 83) MILLAR R. A.: Brit. J. Anaesth., 1954, 26, 380. — 84) MITCHELL R., NEWMAN P. J., MAC GILLIVRAY D. e CLARK B. B.: Fed. Proc., 1951, (parte I), 10, 325. — 85) MOE G. K. e FREYBURGER W. A.: J. Pharm. exp. Therap., 1950, 98, 61. — 86) MORRIS G. C. Jr. e MOYER J. H.: Lancet, 1954, II, 267, 246. — 87) MOYER J. H. e MORRIS G.: J. Clin. Invest., 1954, 33, 1081. — 88) NICHOLSON M. J., SARNOFF S. J. e CREHAN J. P.: Anesthesiology, 1953, 14, 215. — 89) NILSSON E.: Brit. J. Anaesth., 1953, 25, 24. — 90) OEHMIG H.: Anaesthesist, 1954, 3, 142. — 91) ORGANE G. S. W.: Lancet, 1951, II, 261, 489. — 92) ORGANE G. S. W.: Curr. Res. in Anesth. Analg., 1953, 32, 19. — 93) ORKIN L. R., BERGMAN P. S. e NATHANSON M.: Fed. Proc., 1954, 13, 393. — 94) PAYNE J. P.: Brit. J. Anaesth., 1954, 26, 246 e 252. — 95) PERUZZO L. e FORNI R. B.: Presse Med., 1952, 61, 1463. — 96) PETIT-DUTALLIS D. e GUIOT G.: Mém. Acad. Chir., 1953, 79, 373. — 97) PETIT-DUTALLIS D., GUIOT G. e DAMOISEAU B.: Rev. Neurol., 1951, 85, 496. — 98) PRESTON F. S. e WISHART H. Y.: Brit. Med. J., 1954, I, 645. — 99) RANDALL L. O., PETERSON W. G. e LEHMANN G.: J. Pharm. Exp. Therap., 1949, 97, 48.
- 100) REINHOLD H. e CARS C.: Acta Anaesth. Belg., 1952, 3, 18. — 101) REPOSSINI L.: Tesi di specializzazione in anestesia, Università di Milano, 1954. — 102) REUSE J. J.: Congresso Internazionale di terapia, Roma, sett. 1954. — 103) RÜMMELE W.: Schweiz. Arch. Neurol. Psych., 1954, 73, 346. — 104) RYDER H. W., ESPEY F. F., KRISTOFF F. V. e EVANS J. P.: J. Neurosurg., 1951, 8, 46. — 105) SADOVE M. S. e coll.: A. M. A., Arch. Surg., 1954, 68, 779. — 106) SADOVE M. S., WYANT G. M. e GLEAKE G.: Anaesthesia, 1953, 8, 175. — 107) SADOVE M. S., WYANT G. M., GLEAVE G. e BUCY P. C.: J. Neurosurg., 1954, 11, 143. — 108) SAUNDERS J. W.: Lancet, 1954, I, 266, 1156. — 109) SCHEINBERG P.: J. Clin. Invest., 1949, 28, 808. — 110) SCHMIDT C. F.: The cerebral circulation in health and disease. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, Publisher, 1950. — 111) SCHOSTOK P.: Anaesthesist, 1954, 3, 195. — 112) SCURR C. F. e WYMAN J. B.: Lancet, 1954, I, 266, 338. — 113) SHACKMAN R., WOOD-SMITH, F. G., GRABER I. G., MELROSE D. G. e LYNN R. B.: Lancet, 1954, II, 267, 617. — 114) SHENKIN H. A., NOVAK P., GOLUBOFF B., SOFFE A. M. e BORTIN L.: J. Clin. Invest., 1953, 32, 459. — 115) STEWART B. L. e REDEKER A. G.: California Med., 1954, 81, 203. — 116) TERZIAN H.: Rass. Neur. Veget., 1952, 4-5, 211. — 117) TOLOSA E.: Rev. Neurol., 1954, 90, 614. — 118) TOURAINE Y.: Presse méd., 1953, 61, 470. — 119) WALKUP H. E. e MURPHY J. D.: J. of Thor. Surg., 1952, 23, 174. — 120) WATSHINGER B., KUCHER R., STEINBEREITHNER K., VYSLONCIL E. e WIRTINGER W.: Anaesthesist, 1954, 3, 54. — 121) WECHSLER R. L., DRIEPS R. D. e KETY S. S.: Anesthesiology, 1951, 12, 308. — 122) WEIDMANN H. e PETERSEN P. V.: J. Pharm. Exp. Therap., 1953, 108, 201. — 123) WKLUND P. E.: J. Neurosurg., 1953, 10, 617. — 124) WORINGER E., BAUMGARTNER J. e SAETENS A.: Rev. Neurol., 1954, 90, 616.

## I ganglioplegici nello shock, nelle algie viscerali e nelle arteriopatie periferiche

G. S. DONATI

*Dall'Istituto di Patologia Chirurgica e Propedeutica Clinica dell'Università di Pavia  
diretto dal prof. G. S. Donati*

Desidero premettere subito che, anziché farvi una trattazione sistematica dell'azione dei ganglioplegici nello shock, nelle arteriopatie e nelle algie viscerali, io mi limiterò a toccare alcuni punti salienti e ad esporvi i frutti degli studi ai quali, per mio consiglio, si sono andati via via interessando nell'ultimo triennio i miei allievi. Dirò ancora che non è mio intento estendere l'esposizione a quelle sostanze ad azione mista sul S.N.V., che hanno, accanto ad altre più o meno peculiari azioni, anche quella di blocco a livello delle sinapsi dei gangli del sistema nervoso vegetativo, perché ciò mi porterebbe inesorabilmente a dilungarmi assai e, in fondo, esulerebbe dal tema che è oggetto di questa riunione dedicata proprio ai ganglioplegici puri. Di conseguenza io intendo parlare di questi e di questi soli, ribadendo con ciò la opportunità, oggi qui già tante volte e tanto chiaramente affermata, della distinzione dei ganglioplegici puri dalle tante altre sostanze ad azione mista sul S.N.V.

Infine permettetemi un'ulteriore premessa. So bene che sotto molti aspetti altri farmaci, oggi largamente usati, presentano notevoli vantaggi sui ganglioplegici puri [intendo alludere specialmente ad associazioni farmacologiche (cocktails litici), sempre meglio conosciute nei loro aspetti farmacodinamici e nella loro efficacia terapeutica] ma questo a mio avviso non toglie interesse allo studio sperimentale e clinico dei ganglioplegici - farmaci che per la loro azione elettiva sui gangli del S.N.V. ci offrono la possibilità di indagini di grande interesse.

\*\*\*

Il primo argomento a me assegnato è: «ganglioplegici e shock».

Dilungarmi ad illustrarvi anche solo nei suoi fondamentali problemi clinici e sperimentali il quadro dello shock mi sembra superfluo, date le ormai tanto diffuse conoscenze in proposito. Meno superfluo invece mi pare delinearvi, sia pure in modo schematico, le premesse che hanno portato all'uso dei ganglioplegici nello shock ed i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali essi possono interferire in questo importantissimo stato patologico.

Fin dai primi tempi della introduzione di tali farmaci nella pratica chirurgica con lo scopo precipuo di ottenere una ipotensione controllata (Enderby G. E. (1)) — che noi fummo tra i primi ad usare in Italia e della quale abbiamo ormai una lunga esperienza — furono osservati alcuni fatti assai significativi; e cioè:

1) che il polso restava regolare, senza subire le frequenti ed importanti modificazioni solitamente provocate da stimolazioni e manovre durante certi interventi operatori particolarmente traumatizzanti;

2) che il fabbisogno di sostanze anestetiche risultava sensibilmente diminuito;

3) che il decorso post-operatorio degli ammalati era contrassegnato da un andamento particolarmente regolare e tranquillo.

Furono queste constatazioni a dar corpo all'ipotesi che i ganglioplegici potessero essere provvisti di una azione anti-shock (Scurr (2)).

Invero, un effetto ganglioplegico efficace nella prevenzione dello shock era già stato attribuito al curaro da Imperati e Coll. (3) ed alla novocaina da Mazzoni (4) e soprattutto da Laborit (5), il quale ritiene che questo farmaco agisca favorevolmente nello shock, anche per la sua proprietà di blocco sui gangli; blocco che, secondo Hazard (6),

si esplica inibendo la liberazione di acetilcolina a livello dei gangli, e secondo Paton (7) anche «anestetizzando la membrana neuronica gangliare», con meccanismi quindi diversi da quello competitivo dei ganglioplegici veri e propri.

Ma per quello che riguarda i ganglioplegici fu lo Scurr (2) il primo ad intravederne l'azione antishock clinicamente. Tale proprietà, se dapprima fu messa in relazione con le minori perdite di sangue ottenute in virtù della ipotensione controllata, fu in seguito attribuita, più giustamente, all'attività neurovegetativa del farmaco.

E qui, prima di inoltrarci nello studio del meccanismo dei ganglioplegici nello shock, occorre fare una breve parentesi.

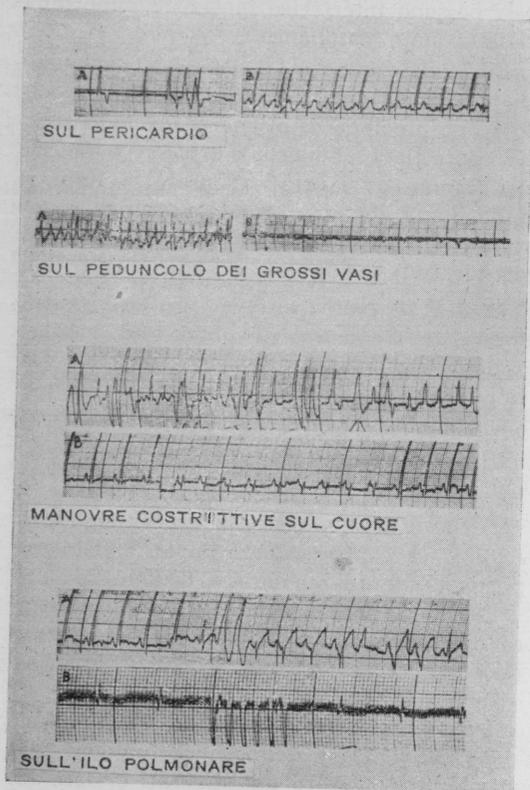


FIG. 1. Comportamento dell'elettrocardiogramma durante stimolazioni manuali sul pericardio, sul peduncolo dei grossi vasi, sull'ilo del polmone e manovre costrittive sul cuore. In (A) animali di controllo. In (B) animali trattati con ganglioplegici (Da Peruzzo e Scoppetta, 1952).

Secondo studi recenti è noto che gli stimoli «aggressivi» determinerebbero da parte dell'organismo aggredito una risposta difensiva di tipo neuro-endocrino; tale reazione può talvolta essere sproporzionata e disarmonica, sì da diventare di per se stessa causa di danno per l'organismo. Si è visto che per garantire una maggior tolleranza al trauma occorre combattere la disarmonia della reazione di difesa armonizzando quest'ultima e possibilmente contenendola entro determinati limiti. E' per raggiungere questo intento che si è cercato di deprimere la reattività del sistema nervoso vegetativo, il quale sembra essere il primo ad entrare in gioco nella reazione di difesa liberando adrenalina (Laborit (8)).

Laborit distingue la reazione dell'organismo che si instaura dopo una aggressione in tre fasi:

- a) disquilibrio immediato;
- b) risposta neurovegetativa;
- c) risposta endocrina.

Vi sarebbe quindi, secondo Laborit (8), una difesa nervosa ed una endocrina (la quale si manifesterebbe con oscillazioni nel senso catabolico e successivamente anabolico) che tenderebbero a ristabilire l'omeostasi dell'organismo aggredito.

I ganglioplegici, bloccando la trasmissione nervosa a livello dei gangli del sistema neuro-vegetativo, interromperebbero l'arco riflesso percorso dagli stimoli irritativi e in tal modo impedirebbero che ai danni dati dall'agente aggressivo si aggiungano anche quelli dovuti alla eccessiva risposta neurovegetativa (8-9).

Per Du Cailar (10) l'effetto anti-shock dei ganglioplegici dovrebbe essere messo in relazione oltre che al blocco dei riflessi irritativi a livello dei gangli anche alla migliore ossigenazione dei tessuti favorita dalla vasodilatazione periferica generalizzata e dal miglior rendimento della attività cardiaca non più ostacolata dalle resistenze periferiche. Per Ciocatto e Coll. (11) l'uso dei farmaci ad azione di blocco sui gangli «spersonalizzerebbe» la reazione organica, determinando una costanza del mezzo interno e quindi un aumento delle capacità difensive.

A riprova che i riflessi neurovegetativi possono essere bloccati con i ganglioplegici stanno dati clinici e sperimentali. I miei allievi Peruzzo e Scoppetta (12), con esperienze confermate dalla scuola di D'Allaines (13) e del tutto recentemente da Brancadoro e Coll. (14), hanno dimostrato che i ganglioplegici esercitano una spiccata azione protettiva contro l'instaurarsi delle turbe del ritmo cardiaco dovute a stiramenti violenti sul pericardio e sulle formazioni ilari del polmone; azione questa per Mazzoni (15) poco sfruttabile clinicamente per i pericoli che il farmaco comporterebbe. Sotto l'azione dei ganglioplegici il cuore appare come isolato dal sistema nervoso vegetativo che lo governa; il tracciato ECG (fig. 1) mostra infatti che negli animali sottoposti a ganglioplegici (B) mancano le gravi alterazioni del ritmo cardiaco, le quali rappresentano una manifestazione riflessa del suddetto tipo di aggressione, che negli esperimenti fu ottenuta con stiramenti violenti sul pericar-

dio, sui grossi peduncoli vasali, sull'ilo polmonare e con manovre costringitive.

Altri elementi sono portati dalle esperienze di Romani (16-17), il quale ha studiato l'azione dei ganglioplegici nel corso della reazione di allarme. Questo A. ha dimostrato in maniera inequivocabile come tali farmaci, bloccando l'influsso del sistema neurovegetativo sulla medullo-surrenale (costituita, è bene ricordarlo, da cellule di tipo gangliare) impediscono la scarica massiva o le scariche subentranti di adrenalina che si verificano di solito sotto l'aggressione.

L'azione protettiva dei ganglioplegici nei confronti dello shock sembra anche documentata da ricerche sperimentali istochimiche ed istofisiche di Arezio e Peruzzo (18) e contemporaneamente di Romani (19) sul contenuto lipidico della parte corticale della surrenale, l'importanza del quale è stata messa in evidenza soprattutto da Cavallero (20).

Come si rileva dalla figura (fig. 2) negli animali trattati con ganglioplegici dopo stress

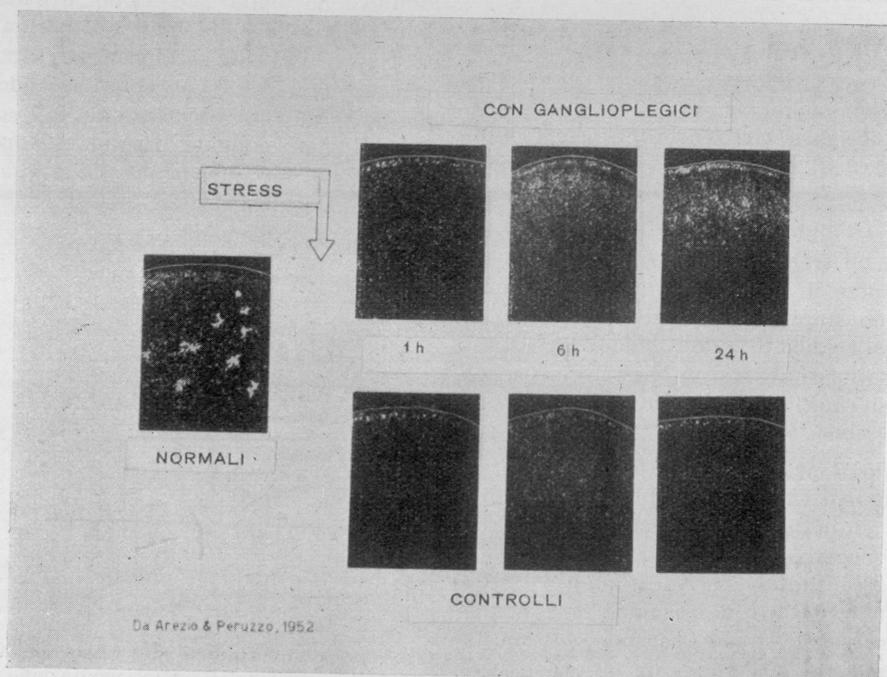


FIG. 2. Studio istofotomicrochimico del contenuto di lipidi della corticale dei surreni di ratti albini dopo 1, 6 e 24 ore da uno stress standard. In alto surreni di animali trattati con ganglioplegici; in basso animali di controllo.

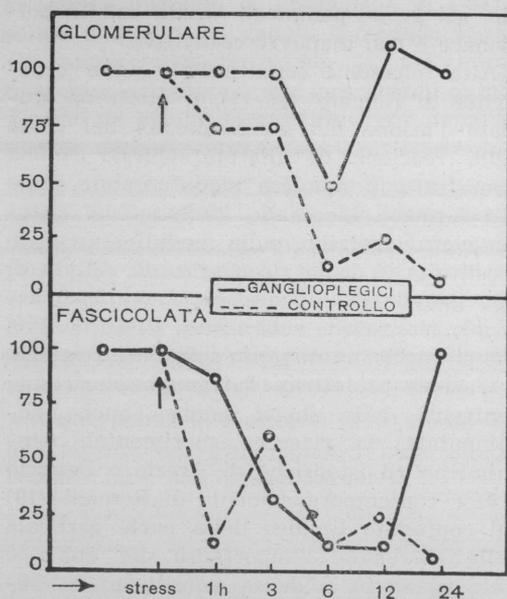


FIG. 3. Grafici indicanti lo scarico dei lipidi delle zone glomerulare e fasciolata dopo stress, negli animali sotto ganglioplegici e negli animali di controllo (Da Arezio e Peruzzo, 1952).

standard da eviscerazione, si è verificata una risposta meno intensa e meno protratta della cortico-surrenale, che si presenta più ricca di sostanze birifrangenti in confronto agli animali di controllo.

Dall'esame del grafico (fig. 3) sul comportamento dei lipidi, dato per 100 la carica in sostanze birifrangenti dell'organo normale, appare come il blocco gangliare possa rendere meno ampie le oscillazioni di carico e di scarico lipidico di questa ghiandola e come possa risultare favorito un più pronto ristabilirsi dell'equilibrio surrenalico alterato dalla aggressione.

Secondo Romani (19) con la somministrazione preventiva di ganglioplegici si realizzerebbe addirittura una selezione tra i meccanismi nocivi, i quali verrebbero frenati, ed i meccanismi difensivi, i quali verrebbero potenziati; in questo modo la reazione cortico-surrenalica non sarebbe per nulla influenzata nel suo ruolo di fattore omeostatico se non nel senso di contenere la risposta entro limiti efficaci. La ghiandola surrenale, sotto l'azione dei ganglioplegici,

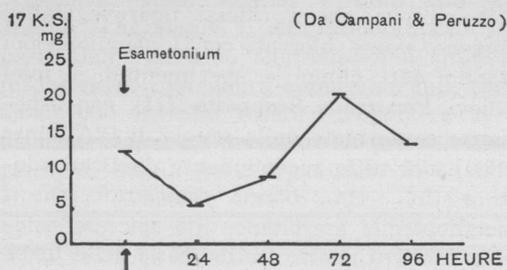


FIG. 4. Comportamento dei 17-chetosteroidi urinari sotto l'azione dell'esametoni (valore medio di 15 casi).

reagirebbe solamente ai bisogni del danno iniziale, senza arrivare all'esaurimento. Costruzione questa che inverò può sembrare artificiosa, ma non priva di fondamento.

Che i ganglioplegici svolgano con ogni probabilità una azione inibitrice sulla ghiandola surrenale, emerge anche dalle ricerche di Locket e Coll. (21) e di Campani e Peruzzo (22); essi videro infatti che la somministrazione di esametoniun determina una diminuzione della secrezione urinaria dei 17-chetosteroidi negli individui normali (fig. 4). Negli individui sottoposti ad intervento operatorio, non si avrebbe secondo Guglielmi (23) una scarica di tali ormoni i quali notoriamente risultano aumentati nelle urine dopo una aggressione quale è il trauma operatorio; dato questo confermato

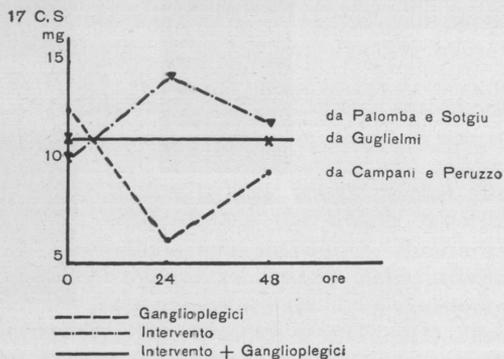


FIG. 5. Comportamento del tasso dei 17-chetosteroidi urinari nell'uomo per azione di soli ganglioplegici ----; di un intervento chirurgico -.-.-.-; di un intervento chirurgico e ganglioplegici -.-.-.-.

anche recentemente da Palomba e Sotgiure (24) (fig. 5).

Ed ancora è assodato ormai (Romani (25)) che i ganglioplegici diminuiscono il fabbisogno periferico in corticoidi, i quali, secondo Sayers e Sayers (26-27) costituiscono un elemento importantissimo nella regolazione omeostatica ipofiso-surrenalica.

Secondo i risultati infine di ricerche di Ciocatto e Coll. (28), suffragate anche dalla esperienza clinica, l'uso dei ganglioplegici costituisce un mezzo efficace nella prevenzione dello shock da freddo.

Esperienze di Casentini e Colizzi (29) sembrerebbero a tutta prima non concordanti con questi dati, ma ciò sarebbe dovuto a differenti condizioni sperimentali.

Da tutte queste osservazioni si può dedur-

che i ganglioplegici, bloccando parzialmente gli stimoli irritativi che pervengono alla surrenale, sono in grado di impedire le scariche brutali di adrenalina e di attenuare anche la disordinata risposta della difesa endocrina.

Oltre ai fatti fin qui menzionati a proposito di ganglioplegici e sistema neuro-endocrino, altri ve ne sono che meritano un cenno, e sono le modificazioni della coagulazione del sangue.

Dalla letteratura, invero non molto ricca, riguardante questo argomento, risultano dati contrastanti che forse trovano la loro spiegazione sia nel fatto che sono stati impiegati differenti farmaci, sia nella diversa condotta delle esperienze.

Per limitarmi a chi ha usato ganglioplegici

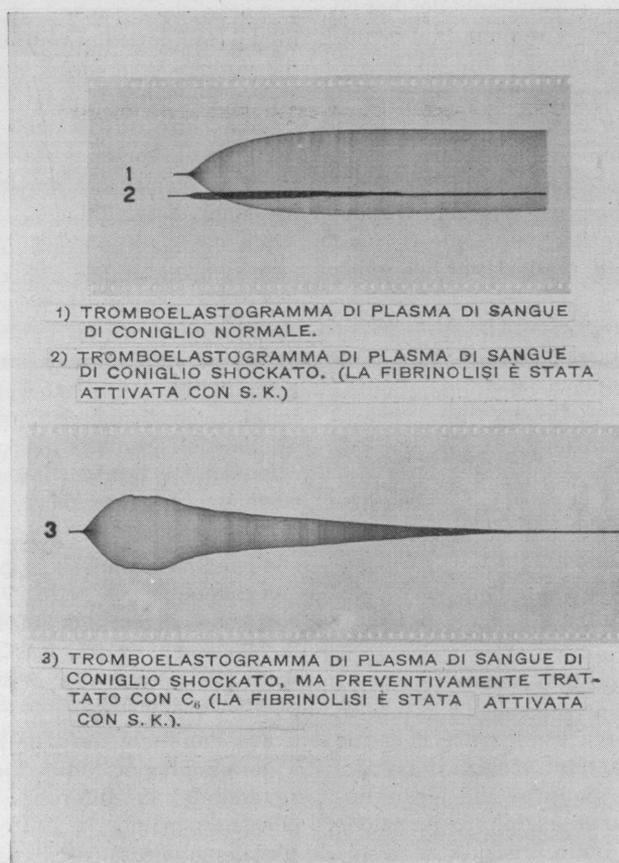


FIG. 6

puri ricorderò che Navarra e Coll. (30) hanno visto un aumento del tasso di protrombina; che Sommariva (31) ha trovato che essi determinano un aumento della coagulazione del sangue in vivo. mentre Laborit (32) ha rilevato un allungamento del tempo di coagulazione. Questo A. cerca di spiegare il fenomeno con l'ipotesi che i ganglioplegici, bloccando il simpatico, favoriscono la secrezione normale di eparina. Il che corrisponde a quanto ha visto Battezzati (33) dopo gangliectomia lombare.

Troppo scarse invero queste ricerche, per permettere di concretare un'idea precisa del fenomeno in esame.

Significative invece sono a mio avviso le indagini sulla fibrinolisi condotte per i primi nel mio Istituto da Campani e Conti (34), i quali hanno visto, sia pure in modo non ancora definitivo, che i ganglioplegici hanno la proprietà di ridurre l'aumentata fibrinolisi che si ha in determinati tipi di shock. (Mac Farlane (35), Mac Farlane e Biggs (36), Tagnon e Coll. (37).

I due elastogrammi rappresentati nella fig. 6, mostrano infatti la diminuzione della attività fibrinolitica del plasma di sangue di conigli shockati, quando questi siano stati preventivamente trattati con ganglioplegici.

Senza voler entrare ora nell'intimità del meccanismo di questo fenomeno, ritengo che il risultato possa provare che i ganglioplegici svolgono un'azione anche sulla coagulazione del sangue, azione non ancora del tutto chiarita, ma con ogni probabilità dovuta non al farmaco di per se stesso, sibbene alle modificazioni indotte nell'organismo dal blocco neurovegetativo.

Se consideriamo ora che l'aumentato potere fibrinolitico del sangue degli individui sottoposti a stress (ad es., chirurgico) potrebbe essere interpretato come un fenomeno di difesa dell'organismo (il quale in queste condizioni cerca di riparare il danno apportato dall'aumentata coagulazione del sangue), si dovrebbe dedurre che i ganglioplegici sono in grado di esercitare un'azione utile nel senso di diminuire una eccessiva fibrinolisi.

\*\*\*

Quando abbiám detto sin qui può essere preso in considerazione a proposito dell'uso dei ganglioplegici nella profilassi dello shock; ma il loro impiego è stato preconizzato da qualche A. anche per la terapia di questo stato patologico in atto con risultati che peraltro hanno bisogno di ulteriori conferme.

Così, per es., Prete e Marogna (38) hanno notato che sebbene i ganglioplegici somministrati ad animali già in preda a shock da eviscerazione, aggravano l'ipotensione già esistente, tuttavia l'effetto dei simpaticomimetici, di solito scarso, si dimostra invece assai più efficace e duraturo, probabilmente per la nota azione di potenziamento dell'adrenalina da parte dei ganglioplegici (Colizzi e Tusini (39)).

Anche le infusioni di liquidi diventano allora un sussidio terapeutico tanto valido da indurre a credere che il blocco del sistema nervoso vegetativo potrebbe essere di una certa utilità negli shocks già conclamati per favorire e stabilizzare l'azione dei farmaci ipertensivi periferici e delle stesse infusioni di liquidi.

Ma Campani e Conti (40), i quali si sono occupati di studiare quale è la parte che il S.N.V. gioca nel meccanismo della trasfusione endoarteriosa, hanno osservato che la pressione, nell'animale shockato per emorragie ripetute e trattato con ganglioplegici, si innalza con modalità pressochè uguali a quelle dell'animale di controllo solo se le quantità di liquido infuso in arteria sono cospicue.

Questo fatto si spiega tenendo presente che negli animali sottoposti all'azione dei ganglioplegici il letto vasale si comporta come un sistema di tubi inerti, onde solo le variazioni della massa liquida costituiscono il fattore per il ristabilimento della pressione arteriosa.

Fra l'animale normale e quello sottoposto a ganglioplegici (ambidue in stato di shock reversibile) la differenza starebbe nel fatto che nel primo la introduzione anche di piccole quantità di liquidi è in grado di determinare un innalzamento pressorio per

stimolo riflesso, mentre nel secondo l'innalzamento si può raggiungere solo con grandi quantità di liquido, cioè per azione di massa.

Esperienze eseguite da Navarra e Coll. (30) sulla circolazione cerebrale mediante la misurazione della pressione della arteria centrale della retina, hanno messo in evidenza come in animali sottoposti ad emorragia acuta si sia ottenuto un rapido miglioramento delle condizioni emodinamiche cerebrali, con la somministrazione di ganglioplegici e la posizione di Trendelenburg.

Tali esperienze fanno supporre che il blocco gangliare nello shock emorragico possa essere considerato un transitorio procedimento di emergenza strettamente condizionato alla immediata ricostituzione della massa sanguigna. Ed in realtà, la introduzione di sangue, unitamente ad opportuna ossigenazione del paziente, è anche per noi la condizione "sine qua non", perchè senza di essa il blocco gangliare peggiorerebbe rapidamente lo stato già precario degli emorragici.

E' risaputo infatti che in organismi con il sistema vasoregolatore bloccato, anche perdite di sangue assai modeste divengono molto pericolose, dato che in queste condizioni verrebbe profondamente alterato il rapporto tra massa sanguigna e letto vasale. Inoltre la vasodilatazione generale ed il rallentamento del circolo porterebbero ad una maggior cessione di ossigeno del sangue ai tessuti. Queste nostre vedute sono condivise anche da vari altri AA., tra cui Mondini e Fabris (41), i quali hanno potuto dimostrare sperimentalmente che la somministrazione dei ganglioplegici, in alcuni casi di shock emorragico già in atto — ma in fase di compenso —, migliora le condizioni circolatorie a patto che si reintegri immediatamente la massa sanguigna. Nello shock emorragico ormai irreversibile, invece, tutti sono d'accordo nel proscrivere in modo assoluto i ganglioplegici.

\*\*\*

Al termine di quanto sono venuto dicendo occorre dunque sottolineare la grande distinzione che va fatta a proposito dei gan-

glioplegici nello shock. Da un lato infatti, come profilassi, questi farmaci sono dotati di una azione benefica riconducibile al blocco parziale degli stimoli irritativi a livello delle sinapsi gangliari e delle cellule della midollare surrenale, dall'altro, come terapia, nello shock conclamato, essi si dimostrano dannosi. In quest'ultimo caso i ganglioplegici aggravando lo squilibrio già esistente tra massa circolante e letto vasale, influenzano sfavorevolmente le insufficienze acute del circolo periferico.

Mentre pertanto il nostro parere è esplicitamente sfavorevole per quel che riguarda l'uso dei ganglioplegici nello shock in atto, non così è quello che ci sentiamo di dare sulla loro applicazione come mezzi preventivi dello shock stesso. Questo problema può apparire un po' sorpassato oggi che si va delineando nettamente la superiorità del blocco esteso su tutto l'ambito del sistema nervoso vegetativo, unitamente alla depressione del metabolismo dei tessuti (Laborit (8), in confronto alla sola interruzione gangliare, ma da quanto sono venuto esponendo rimane la convinzione che abbiamo a disposizione nei ganglioplegici dei farmaci che sapientemente ed opportunamente somministrati prima della aggressione, ad es. chirurgica, sono in grado di esercitare una azione di protezione ed armonizzazione della risposta neurovegetativa.

\*\*\*

Per quanto riguarda il secondo argomento, ganglioplegici in rapporto alle algie viscerali, debbo subito dire che si tratta di un argomento essenzialmente clinico. Infiniti sono i mezzi che il medico pratico ha a disposizione oggi per combattere le algie viscerali, ma credo che sia opportuno, in questa sede, dove lungamente si è trattato di farmaci ad azione di blocco gangliare, sottolineare la loro importanza in questa manifestazione, spesso sconosciuta e sottovalutata, tanto che ancora oggi per combattere le algie viscerali c'è chi si limita al solo intervento farmacologico sui centri nervosi corticali con gli analgesici, o in corrispondenza delle terminazioni nervose parasimpatiche con i parasimpaticolitici.

In questi ultimi anni l'attenzione di alcuni studiosi si è polarizzata sulla azione che i farmaci ganglioplegici hanno sulla funzionalità viscerale dei vari sistemi.

Già con il tetraetilammonio, Brown e Coll. (42), Holt e Coll. (43), Zweig e Coll. (44), notarono nell'uomo ipocinesi gastrica e riduzione importante della attività peristaltica in tutti i settori intestinali, compreso il crasso, tanto da preconizzare l'uso nell'ulcera peptica, nelle coliti ulcerose, ecc.

Con i sali di metonio, la cui azione ganglioplegica è più costante, Kay e Smith (45) nei loro studi sulla funzione gastrica, hanno trovato che tali sostanze inibiscono la secrezione spontanea di HCl fino a determinare acloridria, inibiscono l'attività intestinale ed attenuano i dolori da ulcera gastrica.

I ganglioplegici riducono inoltre la secrezione gastrica da insulina mentre non agiscono su quella da istamina.

Del resto, è acquisizione ormai nota che dopo interventi in ipotensione controllata o durante il trattamento terapeutico con ganglioplegici dell'ipertensione, si possono registrare facilmente stati sovrapponibili a quelli di ileo paralitico.

L'introduzione dei ganglioplegici nelle algie viscerali, a base spastica, trova logiche premesse e le moderne conoscenze riguardanti questi stati patologici che verrebbero imputati ad un ipertono del parasimpatico, giustificano tale uso, data la facoltà dei ganglioplegici di interrompere a livello dei gangli di questo sistema il riflesso visceroviscerale.

Infatti, già nel 1952, ad un Congresso di Medici austriaci a Salisburgo, Schragel (46) aveva sottolineato l'importanza della utilizzazione del Pendiomid nelle sindromi spastiche dell'apparato digerente.

In Italia da alcuni anni da parte di Ciocatto e Coll. (47) e da noi stessi (48) è stata accumulata una certa esperienza in tale campo.

Ma come svolgono la loro azione i ganglioplegici per combattere le algie viscerali? Questo è, credo, il problema più interessante.

Le ipotesi sono diverse:

1) in relazione all'osservazione di Paton e Zaimis (49) che quanto più alto è il grado di stimolazione delle fibre pregangliari tanto più potente diviene l'azione di blocco a livello dei gangli, si è pensato che i ganglioplegici, di fronte ad un ipertono del parasimpatico, siano capaci di interrompere il riflesso spasmo-dolore-spasmo dirigendo la loro attività paralizzante prevalentemente su questa sezione del sistema neurovegetativo;

2) i ganglioplegici che, come è ben noto, determinano rilasciamento delle fibre muscolari lisce in spasmo, agirebbero anche aumentando l'apporto di sangue e migliorando così l'ossigenazione a livello dei vari visceri mediante la vasodilatazione generale che essi determinano (47);

3) infine i ganglioplegici secondo una ipotesi veramente interessante prospettata ultimamente da Zaimis (50), sarebbero capaci di bloccare gli impulsi nervosi a livello delle terminazioni periferiche sensoriali, le quali, per Brown e Gray (51), avrebbero proprietà del tutto simili alla parte recettrice delle cellule gangliari o delle placche neuromuscolari.

Comunque avvenga la cessazione del dolore, è chiaro che i ganglioplegici, per gli inconvenienti già descritti così esaurientemente da Bartorelli (52) e Beaconsfield (53) ed anche da noi rilevati, pur se si dimostrano mezzi efficienti nelle algie viscerali, non rappresentano ancora il farmaco ideale perchè, bloccando anche la sezione ortosimpatica, provocano alcuni disturbi tra i quali ad es. la ipotensione da ortostatismo.

Questa è soprattutto la ragione per la quale il clinico chiede ai ricercatori farmaci ad azione ganglioplegica selettiva, in modo da evitare in dati casi, di estendere l'azione su tutti i gangli del sistema nervoso vegetativo e invece limitarla solamente a determinate sinapsi a seconda delle esigenze terapeutiche.

A questo proposito, per il trattamento delle algie viscerali, ho posto la mia attenzione su un preparato ganglioplegico, l'Elvetil, che svolge una attività elettiva prolungata nel tempo sul parasimpatico. Tale

TABELLA I.

Risultati del trattamento di manifestazioni dolorose di varia natura con Elvetil.

Ulcere gastriche e Diagnosi clinica	n. casi	risultato		
		buoni	mediocri	nulli
Coliche dell'apparato biliare	60	40	14	6
Coliche del sistema urinario	56	45*	9	2
Coliti spastiche	20	20	—	—
Spasmi dell'apparato respiratorio	9	4	3	2
duodenali	30	16	4	10
Megacolon	1	—	—	1

\* In otto casi si è avuta eliminazione spontanea di calcoli ureterali.

preparato, sintetizzato da Cavallini e Coll. (54), in seguito a recenti ricerche basate sulle relazioni intercorrenti tra costituzione chimica ed attività biologica e studiato farmacologicamente da Mantegazza e Coll. (54), è stato affidato a Peruzzo e Scoppetta (55) per le prime applicazioni sull'uomo.

Mi sembra superfluo dilungarmi ad analizzare dettagliatamente i risultati dei singoli casi per i quali rimando al lavoro in estenso dei miei assistenti (55).

La tabella riassuntiva delle applicazioni cliniche fatte nel mio Istituto comprende fino ad oggi 176 casi di forme dolorose spastiche intestinali, biliari ed urinarie.

In base a questa esperienza posso dire che i risultati sono stati veramente soddisfacenti, specialmente nelle coliche biliari ed urinarie e nelle coliti spastiche — in alcuni casi anche quando altri medicamenti avevano fallito — soprattutto se si considera il pregio di questa nuova terapia ganglioplegica selettiva, che è quello di essere indenne da sgradevoli azioni secondarie.

\* \* \*

Il terzo argomento è: ganglioplegici ed arteriopatite.

Chi si interessa dei problemi delle arteriopatite periferiche sa quanta importanza riveste il poter fissare i criteri differenziali

tra le forme funzionali e le forme prevalentemente organiche e lo stabilire, in queste ultime, quanto spetti alla componente spastica ed in quale stadio sia giunta la malattia.

A questo scopo noi abbiamo dei procedimenti che vantano una esperienza ormai di anni e che sono basati sulla esclusione temporanea (generalmente ottenuta con novocaina) di distretti del simpatico che presiedono ai territori vascolari periferici da esplorare.

Questi procedimenti si sono dimostrati però non del tutto rispondenti per la esplorazione funzionale precisa delle arterie periferiche e per adeguare ai singoli casi la terapia più consona.

Infatti è noto che i vari tipi di operazioni sul simpatico danno risultati più soddisfacenti in quei casi in cui la malattia è nello stadio spastico funzionale (comune fino ad un certo punto a tutte le forme), mentre gli effetti di queste operazioni restano più limitati nei pazienti con alterazioni organiche diffuse delle arterie e dei tessuti degli arti.

Inoltre i differenti risultati ottenuti nelle diverse vasculopatie dai vari AA. con le molteplici terapie, sembra siano imputabili allo stadio dell'affezione in cui la cura fu iniziata ed alla mancanza di una esatta valutazione della reattività e della funzionalità arteriosa periferica.

Per questo e per evitare possibili insuccessi il chirurgo, prima di decidere l'intervento, deve saper riconoscere lo stadio della malattia e le condizioni anatomiche e funzionali dei vasi del paziente.

L'oscillografia rappresenta senza dubbio una ricerca utile in quanto illumina sulle condizioni anatomiche, sul tono, sulla pervietà delle arterie e, sino ad un certo punto, sulla loro funzione.

Delore e Leder (56), Oudot e Coll. (57), Malan (58), Pezzuoli, Montorsi e Coll. (59), Enria (60), ed altri, ritengono che anche la termometria superficiale e profonda sia un mezzo di esplorazione di grande valore per la diagnosi delle affezioni di cui andiamo parlando, e che essa sia più sensibile della oscillografia; differenze di tem-

peratura cutanea sono rilevabili infatti anche in casi in cui l'indice oscillografico risulta poco o nulla modificato.

Sono pure mezzi assai efficaci l'oscillometria, la prova alla fluoresceina, la pletisimografia, la capillaroscopia, l'esame angiografico, soprattutto se associati alle varie altre prove cliniche. Rimando a tale proposito ai lavori di Malan e Coll. (61), Fontaine e Coll. (62-63), Learmonth (64), Montorsi e Coll. (65-66), ed altri.

Di recente una nuova esplorazione, il dosaggio dei 17 chetosteroidi nelle urine, ha dato risultati degni di rilievo a vari AA. tra i quali Grossi e Coll. (67), Pezzuoli e Coll. (68), Campani e Guagliano (69). Questa metodica avrebbe infatti permesso in alcuni casi di svelare una iperfunzione dei surreni, il che giustificherebbe certi interventi su queste ghiandole.

Però, mentre per valutare le condizioni anatomiche delle pareti arteriose è sufficiente misurare l'ampiezza delle oscillazioni che si osservano nei vari segmenti



FIG. 7. B. Attilio, a. 44. Morbo di Bürger. Arteriografia dell'arto inferiore sin. Vasto blocco completo della femorale superficiale con riabilitazione a valle al suo 3° distale.

degli arti (per mezzo, per es., di un apparecchio di Pachon collegato o meno ad un registratore scrivente), oppure visualizzare i vasi arteriograficamente, per studiare invece la funzionalità delle arterie è necessario esplorare la capacità di variazione del loro calibro iniettando nel paziente, durante la registrazione delle oscillazioni, particolari sostanze farmacologiche o ricorrendo all'anestesia peridurale od all'infiltrazione dei gangli o, infine, stimolando direttamente le terminazioni nervose dei vasi col far variare la temperatura esterna. Tra i risultati di queste indagini i più esatti ed i più dimostrativi sono quelli che si ricavano con le prove farmacologiche.

Per queste la sostanza chimica più frequentemente usata sino ad oggi è l'acetilcolina (10 cg.) che, come si sa, è il mediatore chimico delle fibre nervose parasimpatiche, ortosimpatiche pregangliari e preecromiche. Essa determina vasodilatazione periferica intensa quando le pareti dei vasi non sono alterate. Però l'iniezione di acetilcolina (o di altre sostanze usate fino ad ora a questo scopo) non indica con chiarezza quale sarà l'esito della gangliectomia perchè, per quanto il meccanismo d'azione di tale farmaco sia molteplice, la sua attività non si esplica a livello dei gangli simpatici nel senso di blocco, ma sulle terminazioni nervose periferiche nel senso di stimolazione.

Koncz (70) dopo una accurata disamina dei vari metodi atti ad individuare le eventuali alterazioni della funzionalità delle arterie e delle vene nelle vasculopatie periferiche, giunge alla conclusione che nessuno di essi è abbastanza sicuro tanto che vi sono casi in cui la soppressione chirurgica del sistema nervoso autonomo non porta al risultato sperato.

Secondo questo A. si incontrerebbero due tipi opposti di disturbi del circolo periferico: il primo, in cui l'intervento sui gangli porta un miglioramento della circolazione e ad una regressione della sintomatologia; il secondo in cui la gangliectomia, pur aumentando il flusso sanguigno, non agisce od anche determina un peggioramento delle condizioni circolatorie e quindi del metabolismo dei tessuti dell'arto malato.

Da quanto è stato detto emerge che il poter stabilire se il diminuito afflusso di sangue in un dato distretto sia dipendente da alterazioni funzionali o sia invece la espressione di lesioni organiche dei vasi, assume notevole importanza.

Per queste ragioni Campani e Guagliano, ai quali sono affidati nel mio Istituto i pazienti affetti da vasculopatie, oltre ad applicare tutti i ben noti mezzi clinici e di laboratorio già ricordati, hanno studiato questi ammalati sfruttando le proprietà dei ganglioplegici (70).

Dall'esame dei dati ottenuti su numerosi pazienti risulta innanzi tutto l'importanza del comportamento della temperatura cutanea degli arti. Questa infatti per azione dei ganglioplegici si innalza più o meno notevolmente a seconda della componente spastica in gioco nel determinismo della costrizione vasale ed a seconda dell'elasticità della parete delle arterie.

zione vasale ed a seconda dell'elasticità della parete delle arterie.

A questo proposito devo ricordare che Finnerty e Coll. (71), Schnaper e Coll. (72), e recentemente Pariscenti e Ventura (73), hanno dimostrato in modo chiaro quale sia la modificazione della temperatura cutanea delle varie regioni del corpo umano per azione dei ganglioplegici.

Pariscenti e Ventura fanno giustamente osservare che tale studio integra gli altri dati di laboratorio fornendo indirettamente la misura della componente nervosa defalcabile con il blocco gangliare. Permettetemi di sottolineare a questo proposito che anche se il blocco determinato da tali farmaci non riesce proprio completo, (per cui non è possibile ricavarne una precisa prognosi su quanto avverrà dopo ganglioectomia), tuttavia i ganglioplegici rappresentano un mezzo

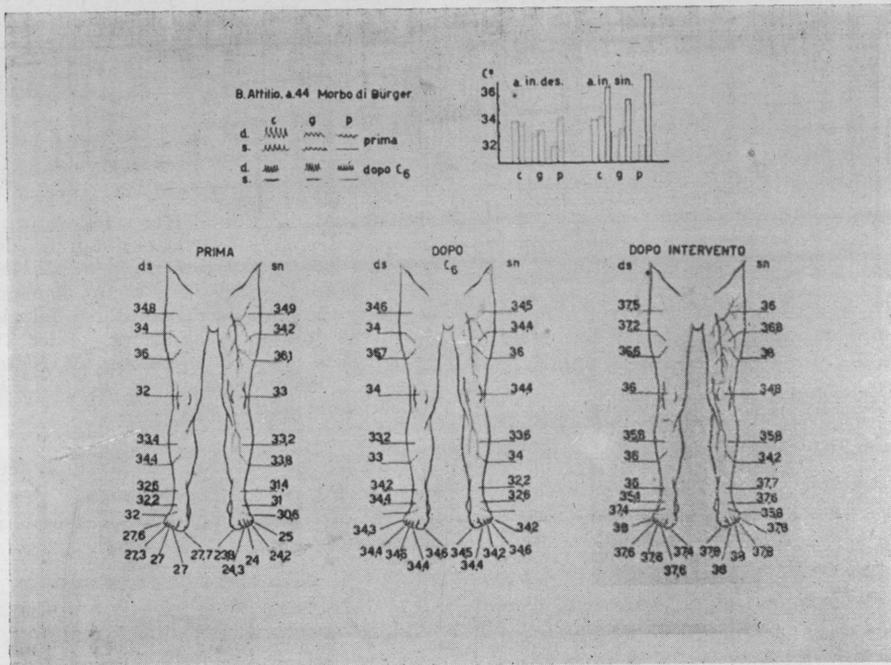


FIG. 8. Modificazione della temperatura superficiale e profonda e dell'oscillografia degli arti inferiori per somministrazione di C<sub>6</sub>. Il grafico in alto a destra rappresenta il comportamento della temperatura superficiale del dorso del piede (p), del 3° medio della gamba (g) e del 3° medio della coscia (c) prima e dopo C<sub>6</sub>. Nella prima colonna: temperatura prima del C<sub>6</sub>; nella seconda: temperatura dopo C<sub>6</sub>; nella terza: temperatura dopo intervento.

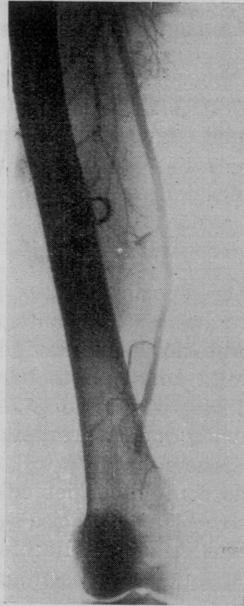


FIG. 9. C. Luigi, a. 54. Morbo di Bùrger. Arteriografia dell'arto inferiore ds. Blocco completo dell'arteria femorale ds. nel 3° distale del canale di Hunter.

utile per la diagnosi della situazione funzionale dello spasmo arterioso.

Voi potete ora vedere in alcuni casi-tipo come la temperatura cutanea si sia modificata e come questa possa assumere significato prognostico per valutare l'effetto della gangliectomia.

Oltre alle modificazioni della temperatura di grande interesse risultano quelle del tracciato oscillografico.

Negli oscillogrammi ottenuti dopo ganglioplegici si rileva di solito una diminuzione dell'ampiezza dell'onda sfigmica; le piccole oscillazioni a volte scompaiono, mentre, quando persistono, si fa più accentuata la elevazione dicrotica.

In questo primo caso di morbo di Buerger, in cui dalla arteriografia (fig. 7) si può osservare un ostacolo della femorale sinistra, si può vedere (fig. 8) il comportamento della temperatura cutanea e della oscillografia prima e dopo ganglioplegici.

Dallo studio della temperatura superficiale i cui valori sono riportati, per maggior

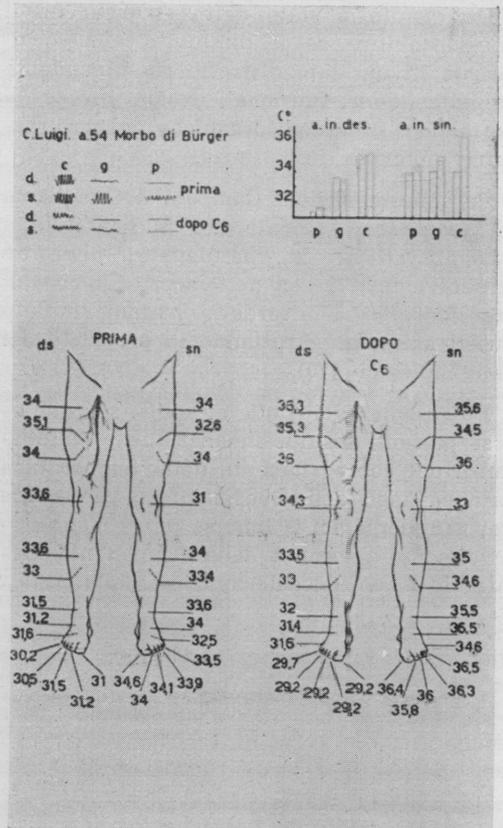


FIG. 10. Modificazione della temperatura superficiale e profonda e della oscillografia degli arti inferiori per somministrazione di C<sub>6</sub>. Il grafico in alto a ds. rappresenta il comportamento della temperatura superficiale del dorso del piede (p), del 3° medio della gamba (g) e del 3° medio della coscia (c) prima e dopo C<sub>6</sub>. Nella prima colonna: temperatura prima del C<sub>6</sub>; nella seconda: temperatura dopo C<sub>6</sub>.

chiarezza, nel grafico in alto a destra, si vede come essa sia aumentata per effetto dei ganglioplegici anche nell'arto malato. Ciò faceva supporre che l'intervento avrebbe dovuto dare un buon risultato. Infatti se si osservano i valori rilevati dopo l'operazione (e che sono raffigurati dalla colonna in nero) si può notare un innalzamento ancor più marcato della temperatura cutanea.

In questo secondo caso di morbo di Buerger la cui arteriografia è rappresentata dalla fig. 9, si può osservare come per azione dei ganglioplegici non si sia avuta

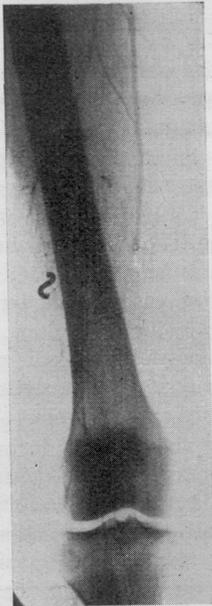


FIG. 11. N. Antonio, a. 42. Morbo di Bùrger. Arteriografia dell'arto inferiore sin. Blocco completo dell'arteria femorale sinistra tra il 3° medio ed il 3° distale del canale di Hunter.

alcuna modificazione della temperatura cutanea nell'arto ammalato (fig. 10). Qui si potrà anche non avere un risultato molto brillante dall'intervento. Un simile ragionamento sembra infatti convalidato da un'altro caso di morbo Buerger con blocco completo della femorale nel canale di Hunter di cui alla fig. 11.

Anche qui la temperatura cutanea (fig. 12) dopo ganglioplegici aveva mostrato un innalzamento di un certo rilievo solo a livello della coscia; dopo intervento la temperatura superficiale anzichè aumentare diminuì.

Merita infine un cenno l'importanza che la somministrazione di ganglioplegici ha nell'esplorazione arteriografica.

Peruzzo e coll. (75) hanno visto che sotto l'azione di queste sostanze si elimina lo spasmo vasale e soprattutto viene messo in maggior evidenza il circolo collaterale. Da allora è nostra abitudine eseguire una arteriografia prima ed una dopo la somministrazione di ganglioplegici, onde poter paragonare i due reperti. Il confronto è evidente in queste lastre (fig. 13), dovute alla cor-

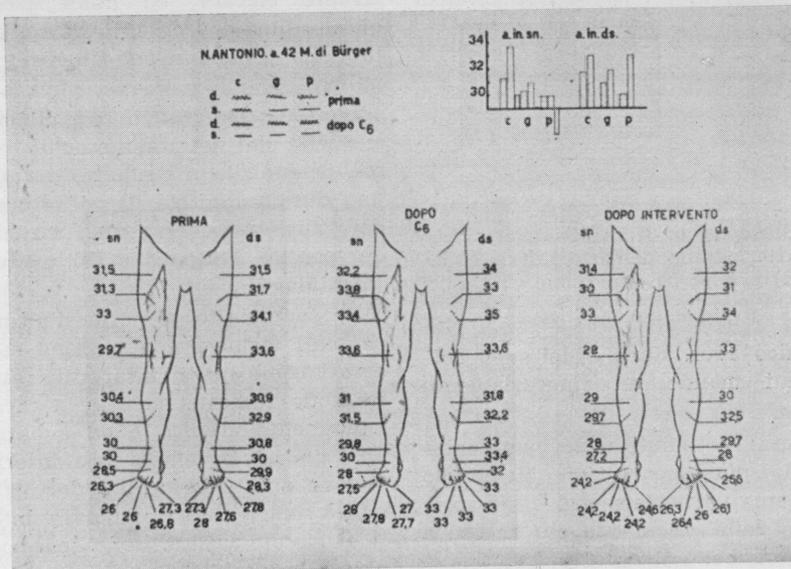


FIG. 12. Modificazione della temperatura superficiale e profonda e della oscillografia degli arti inferiori per somministrazione di C<sub>6</sub>. Il grafico in alto a destra rappresenta il comportamento della temperatura superficiale del dorso del piede (p), del 3° medio della gamba (g) e del 3° medio della coscia (c) prima e dopo C<sub>6</sub>. Nella prima colonna: temperatura prima del C<sub>6</sub>; nella seconda: temperatura dopo C<sub>6</sub>; nella terza: temperatura dopo intervento.

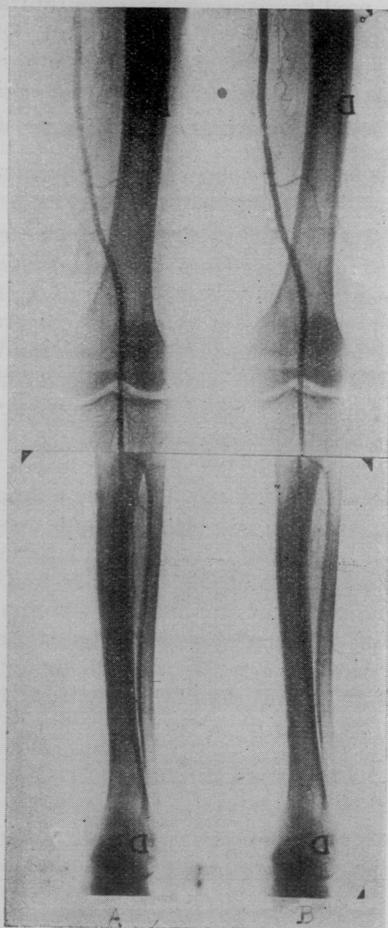


FIG. 13. D. Giuseppe, a. 67. Arteriosclerosi generalizzata. Arteriografia dell'arto inferiore destro prima (B) e dopo (A) iniezione di C<sub>6</sub>.

tesia dell'amico Prof. Ratti e dei suoi Collaboratori cui mando un ringraziamento cordiale.

Le arteriografie ottenute dopo ganglioplegici mostrano più appariscente il circolo collaterale; come voi vedete esso è già spiccato a livello della coscia, ma più ancora a livello della gamba.

Queste metodiche diagnostiche con ganglioplegici sono semplici e non possono esporre a pericoli se si osservano alcuni accorgimenti ormai ben noti. E' infatti sufficiente per evitare pericoli iniettare endo-

vena il ganglioplegico, porre il paziente in posizione orizzontale e seguire le modificazioni della irrorazione periferica e le sue eventuali variazioni per stimoli differenti (freddo soprattutto).

Eventuali controindicazioni all'impiego di questi farmaci, quando si voglia ottenere l'ipotensione controllata, diventano pressochè trascurabili quando si intenda invece esplorare la funzionalità dei vasi, poichè, in quest'ultimo caso, il paziente non deve assumere particolari posizioni che determinano ischemia notevole di certi distretti vascolari e che sono una delle cause principali di inconvenienti anche pericolosi.

Per quanto riguarda la terapia delle vasculopatie periferiche con ganglioplegici (a proposito della quale ricorderò i lavori di Ciocatto e Coll. (75) e di Gibertini e Coll. (76), i primi tentativi in questo senso furono fatti già da qualche anno, incominciando con il tetraetilammonio.

Questo farmaco peraltro non è entrato nell'uso perchè la sua azione fugacissima e la vasodilatazione che determina non è sempre efficace, ed infine perchè spesso quest'ultima è preceduta da un innalzamento della pressione per liberazione di adrenalina.

L'azione dei ganglioplegici in confronto a quella del tetraetilammonio risulta assai più prolungata e costante, ma anch'essa ha una durata limitata di poche ore e l'effetto dei ganglioplegici va man mano diminuendo perchè l'organismo si abitua ad essi (tachiflassi).

E' soprattutto per quest'ultima ragione che tali farmaci non possono essere considerati come mezzi terapeutici atti a curare in modo radicale malattie a carattere eminentemente cronico e ad evoluzione maligna, poichè la temporanea interruzione del fattore spastico fornita dai ganglioplegici non è sufficiente ad eliminare definitivamente il circolo vizioso dello spasmo ed a dare quindi risultati definitivi; risultati che invece sembra siano stati ottenuti da alcuni AA. italiani e stranieri, tra i quali Nicolosi (77), Osten e Zademack (78), con cocktails composti di adrenolitici, ganglioplegici ed antiistaminici. Ma questo, come ho premesso,

\* \*  
\*

Questo è il frutto della nostra esperienza, che potrà anche apparire modesta di fronte alla grande dovizia di contributi e di ricerche che si vanno via via accumulando sui farmaci ad azione bloccante a livello dei gangli.

I ganglioplegici hanno l'indiscutibile pregio di aver fornito preziosi mezzi di indagine sperimentale e clinica sul sistema nervoso vegetativo, mentre dal punto di vista terapeutico, almeno per quanto riguarda gli argomenti da me toccati, essi possono considerarsi ormai in parte superati da altri farmaci.

Da un lato l'esistenza dei neuroplegici del tipo largactil, il cui raggio d'applicazione va allargandosi man mano che aumentano le conoscenze sulle loro proprietà farmacologiche, dall'altro un campo ancora inesplorato e pieno di promesse, quale quello della ricerca di sostanze ad azione gangliare sempre più limitata ed elettiva, rivolta a determinati segmenti del complesso sinaptico gangliare autonomo.

Lo sforzo immane della ricerca, che apre sempre nuovi orizzonti, se ci induce a sperare in un sempre maggiore affinamento di mezzi farmacologici, i quali rappresentano un ulteriore progresso su quelli già esistenti, non potrà farci dimenticare il contributo che al raggiungimento di questo scopo avranno dato gli studi, le osservazioni e le discussioni su questi interessanti farmaci: i ganglioplegici.

#### BIBLIOGRAFIA

1) ENDERBY G. E. H.: *Lancet*, 1145, 1, 1950. — 2) SCURR C. F.: *Acta Anaesthesiologica*, 243, 2, 1951. — 3) IMPERATI L., D'ERRICO G. e RUGGIERO A.: *Giorn. Ital. Chir.*, 708, 4, 1948. — 4) MAZZONI P. e MANNI C.: *Min. Anest.*, 79, 19, 1953. — 5) LABORIT H.: *Acta Chirurgica Belgica*, 485, 85, 1949. — 6) HAZARD R.: *Actualité Pharmacol.*, 87, 1, 1948. — 7) PATON W. D. M.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 267, 47, 1954. — 8) LABORIT H.: *Réaction organique a l'agression et choc.* - Masson & Cie., Ed., Paris, 1952. — 9) LABORIT H.: *Presse Méd.*, 138, 58, 1950. — 10) DU CAILAR J.: *Presse Méd.*, 1595, 61, 1953. — 11) CIOCATTO E., CATTANEO A., BIANCHETTI L. e BUBBIO C.: *Boll. Soc. Piem. Chir.*, 671, 22, 1952. — 12) PERUZZO L. e SCOPETTA F. P.: *Chirurgia*, 431,

7, 1952. — 13) D'ALLAINES F., DU BOUCHET N., SAYSSÉ J., DATSCHIA B. e PERRIN C.: *Thérapie*, 385, 8, 1953. — 14) BRANCADORO G. e URSINI M.: *Min. Anest.*, 386, 20, 1954. — 15) MAZZONI P.: *Min. Chir.*, 919, 9, 1954. — 16) ROMANI J. D.: *C. R. Soc. Biol.*, 997, 146, 1952. — 17) ROMANI J. D.: *C. R. Soc. Biol.*, 1508, 146, 1952. — 18) AREZIO G. e PERUZZO L.: *Anesthésie et Analgesie*, 371, 10, 1953. — 19) ROMANI J. D.: *C. R. Soc. Biol.*, 1568, 146, 1952. — 20) CAVALLERO C.: *Russ. Clin. Scient.*, 204, 7, 1950. — 21) LOCKET S., SWANN P. G., GRIEVE W. S. M.: *Brit. Med. J.*, 778, 1, 1951. — 22) CAMPANI M. e PERUZZO L.: *Anesthésie et Analgesie*, 378, 10, 1953. — 23) GUGLIELMI F.: *Giorn. Ital. Anest.*, 212, 18, 1952. — 24) PALOMBA R. e SOTGIU G.: *Gazz. Int. Med. Chir.*, 328, 59, 1954. — 25) ROMANI J. D.: *C. R. Soc. Biol.*, 1511, 146, 1952. — 26) SAYERS G. e SAYERS M.: *Recent Progress in Hormone Research*, 81, 2, 1948. — 27) SAYERS G.: *Physiol. Review*, 241, 30, 1950. — 28) CIOCATTO E. e CATTANEO A. D.: *Min. Anest.*, 285, 19, 1953. — 29) CASENTINI S. e COLIZZI C.: *Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.*, 54, 8, 1952-1953. — 30) NAVARRA S., FIACCARENTO W., DI CESARE S., PERIA G., SANTORIO A., RODOLICO G., VALENTI A., CACCIOLA R. e LATTERI S. jr.: *L'ipotensione controllata in chirurgia*, Ed. Minerva Medica, Torino, 1952. — 31) SOMMARIVA V.: *Min. Med.*, 683, 45, 1954. — 32) LABORIT H., HUGUENARD P.: *Thérapie*, 365, 8, 1953. — 33) BATEZZATI M.: *Presse Méd.*, 1470, 59, 1951. — 34) CAMPANI M. e CONTI U.: In stampa. — 35) MAC FARLANE R. G.: *Lancet*, 10, 1, 1937. — 36) MAC FARLANE R. G. e BIGGS R.: *Lancet*, 862, 2, 1946. — 37) TAGNON H. J., LEVENSON S. M., DAVIDSON C. S. e TAYLOR F. H. L.: *Am. J. M. Sc.*, 88, 211, 1946. — 38) PRETE A. e MAROGNA L.: *Min. Anest.*, 33, 19, 1953. — 39) COLIZZI C. e TUSINI G.: *Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.*, 221, 8, 1953. — 40) CAMPANI M. e CONTI U.: In stampa. — 41) MONDINI P. e FABRIS S.: *Acta Anaesth.*, 157, 4, 1953. — 42) BROWN H. S., POSEY E. L. e GAMBILL E. E.: *Gastroent.*, 219, 12, 1949. — 43) HOLT J. F., LYONS R. H.: *Radiology*, 603, 49, 1947. — 44) ZWEIG M., STEIGMANN F. e MEYER K. A.: *Gastroent.*, 200, 11, 1948. — 45) KAY A. W. e SMITH A. N.: *Brit. Med. J.*, 460, 1, 1950. — 46) SCHRAGEL: *Citato da Armijo-Thérapie*, 324, 8, 1953. — 47) CIOCATTO E., BIANCHETTI L. e CATTANEO A.: *Giorn. It. Anest.*, 535, 18, 1952. — 48) DONATI G. S. e PERUZZO L.: *Acta Anaesth.*, 217, 3, 1952. — 49) PATON W. D. M. e ZAIMIS E. J.: *Brit. J. Pharmacol.*, 155, 6, 1951. — 50) ZAIMIS E. J.: *Acta Neurovegetat.*, 115, 7, 1953. — 51) BROWN G. L. e GRAY J. A. B.: *J. Physiol. (Brit.)*, 394, 87, 1936. — 52) BARTORELLI C.: *Thérapie*, 427, 8, 1953. — 53) BEACONSFIELD P.: *Presse Méd.*, 811, 60, 1952. — 54) CAVALLINI G., MANTEGAZZA P., MASSARANI E. e TOMMASINI R.: *Il Farmaco*, 317, 8, 1953. — 55) PERUZZO L. e SCOPETTA F. P.: *Min. Med.*, 1860, 1, 1954. — 56) DELORE P. e LEDER M.: *Presse Méd.*, 1059, 60, 1952. — 57) OUDOT J., NATALI J., MARCEAU G. e PELLOJA M.: *Presse Méd.*, 1055, 61, 1953. — 58)

- MALAN E., *Min. Cardioangiol.*, 42, 1, 1953. — 59) PEZZUOLI G., MONTORSI W., GHIRINGHELLI C. e PIETRI P.: *Min. Cardioangiol.*, (in corso di stampa). — 60) ENRIA G.: *Arch. Atti Soc. It. Chir.*, 2, 51<sup>o</sup> Congr., Roma, 1949. — 61) MALAN E., PUGLIESI A.: *Rapport aux Journées Int. de Phlébologie*, Aix en Provence, 1952. — 62) FONTAINE R., RIVEAUX R., KIM M. e KIENY R.: *Relazione I<sup>o</sup> Congr. Soc. Europ. Chir. Cardiovascul.*, Strasbourg, 225, 1, 1952. — 63) FONTAINE R., WARTER P., MONTORSI W. e RABER R.: *Min. chir.*, 327, 62, 1952. — 64) LEARMONTH J.: *Relaz. I<sup>o</sup> Congr. Soc. Europ. Chir. Cardiovascul.*, Strasbourg, 153, 1, 1952. — 65) MONTORSI W., GHIRINGHELLI C. e GASPARI V.: *Min. Cardioangiol.*, ?, 2, 1954. — 66) MONTORSI W., GHIRINGHELLI C. e GASPARI V. e PIETRI P.: *Scritti in onore di Balli*, Modena, 1953. — 67) PARODI L., GRASSI G., CAPPELLINI E., CIANFANELLI G.: *Rass. It. Chir. Med.*, 365, 3, 1954. — 68) GHIRINGHELLI C., MONTORSI W., PEZZUOLI G. e TUSINI G.: *Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.*, 335, 8, 1953. — 69) CAMPANI M. e GUAGLIANO G.: In stampa. — 70) KONCZ J.: *Langenbeks Arch. u. Dtsch. z. Chir.*, 223, 269, 1952. — 71) FINNERTY F. A. jr. e FRAIS E. D.: *Circulation*, 828, 2, 1950. — 72) SCHNAPER H. W., JOHNSON S. L., TOUHY E. B., FREIS E. D.: *J. Clin. Invest.*, 765, 30, 1951. — 73) PARISCENTI P. e VENTURA F.: *Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.*, 208, 8, 1953. — 74) PERUZZO L. e GUAGLIANO G.: In stampa. — 75) CIOCATTO E., CATTANEO A. e BIANCHETTI L.: *Min. Chir.*, 570, 7, 1952. — 76) GIBERTINI G. e VECCHIATI R.: *Min. Chir.*, 936, 9, 1954. — 77) NICOLOSI G.: *Min. Med.*, 497, 2, 1953. — 78) OSTEN W. e ZAEMACK H. J.: *Zbl. Chir.*, 49, 79, 1954.

## INTERLOCUZIONI

Dott. ARGENTA

A proposito dell'azione farmacodinamica dei ganglioplegici abbiamo indagato il comportamento di un enzima del siero di sangue, la colinoesterasi del siero di sangue, in pazienti sottoposti a trattamento con ganglioplegici, per lungo tempo. Alludo a psicopazienti sottoposti ad ibernazione artificiale.

Dirò subito che abbiamo notato, fra l'altro, una netta diminuzione dell'attività colinoesterasica.

Un'attività diminuita con un meccanismo poco chiaro: abbiamo pensato subito che questa diminuzione fosse successiva alla primitiva azione anticolinergica dei ganglioplegici. Per questo, abbiamo fatto delle ricerche in vitro con il siero di sangue di persone non trattate con ganglioplegici, e a cui abbiamo aggiunto i ganglioplegici. Rispetto ai controlli abbiamo trovato anche in questo caso una netta diminuzione dell'attività enzimatica. Il siero di sangue che abbiamo usato aveva un tasso di colinoesterasi e di acetilcolina normale; non c'era motivo che fossero diminuiti. Abbiamo pensato ancora che questa diminuita attività enzimatica fosse dovuta alla primitiva azione del Largactil sul

bromuro di acetilcolina del substrato, per cui la colinoesterasi del siero incubato, diciamo così, trovava un substrato già, in modo qualsiasi, compromesso. Ma la grande quantità di bromuro di acetilcolina presente nel matriccio, circa un decigrammo, e la piccolissima quantità di ganglioplegici aggiunta, cioè una percentuale uguale a quella del siero di sangue delle persone trattate, circa 8 milligrammi pro-litro, rendono molto improbabile questa ipotesi.

Un'altra osservazione interessante abbiamo avuto modo di fare (le nostre ibernazioni artificiali durano moltissimo, spesse volte si protraggono per più di un mese); abbiamo notato che immediatamente dopo l'inizio della cura c'è stata una netta diminuzione dei valori di attività enzimatica, ma che questa attività a poco a poco ha ripreso. Dopo circa venti giorni di trattamento l'attività enzimatica, sfiorava i valori iniziali. E' questo un dato interessante, da tener presente. Riteniamo pertanto che un campo d'indagine interessante sia quello del comportamento dei vari enzimi durante l'uso di questi farmaci da poco immessi in terapia. Il farmaco che abbiamo usato è stato il 4560 della Farmitalia, detto anche Largactil.

Dott. G. SALA

A proposito dell'influenza dell'esametonio sulla funzione renale degli ipertesi, voglio ricordare brevemente le esperienze condotte in clinica medica in collaborazione coi dott. Pariscenti e Amira.

Noi abbiamo potuto vedere che per una forte e brusca caduta pressoria ottenuta con esametonio endovenoso, si determina generalmente una riduzione del filtrato glomerulare, riduzione del flusso plasmatico renale e anche del volume urinario. Questa riduzione però è reversibile spontaneamente, e già dopo 10-20 minuti dall'introduzione endovenosa si torna a valori normali o vicino ai normali, pur perdurando l'effetto ipotensivo.

Nell'ipertensione essenziale, per cadute pressorie più graduali e più moderate, si può invece osservare perfino un miglioramento della funzione renale, con leggeri aumenti del filtrato glomerulare e del flusso plasmatico renale. In questo caso si può pensare a una risoluzione di spasmi arteriolarli o ad una riduzione delle resistenze periferiche.

PROF. LABORIT

M. le Président, Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs,

je crois être interprète de tout le monde en disant que nous avons été très favorisés aujourd'hui par l'excellence des rapports que nous avons entendus.

Il peut paraître un peu présomptueux de monter, après les rapporteurs, à cette tribune et de prendre encore quelques unes de vos minutes, mais cependant je crois y être autorisé par la dernière phrase de Madame Zaimis.

Madame Zaimis nous disait qu'elle souhaitait un rapprochement intime entre les pharmacologistes et les cliniciens. Je dois vous dire que personnellement, si tous les pharmacologistes ont autant de charme et de grâce je ne demande pas mieux que ce rapprochement soit international. Mais je crois que Madame Zaimis et moi nous nous sommes déjà rapprochés depuis quelques an-

nées. En effet je l'ai rencontrée il y a deux ans et elle faisait montre à cette époque d'un certain ostracisme envers le terme de ganglioplégique qu'elle ne voulait attribuer qu'à un certain groupe de produits, ceux de la troisième catégorie dont elle vous a parlé, ceux qui agissent par compétition sur la cellule post-ganglionnaire avec l'acétylcholine.

En clinique, je crois que, pourvu qu'on obtienne l'effet, peu importe le mécanisme de la ganglioplégie; et on peut dire pour les ganglioplégiques ce qu'on a dit pour d'autres choses: peu importe le vin pourvu qu'on ait l'ivresse.

J'ai été très content aussi d'entendre M. Bein dire que, mon Dieu, il n'est peut-être pas obligatoire en clinique d'avoir des produits qui soient parfaitement ganglioplégiques et qui ne soient que ganglioplégiques. Ce que nous cherchons c'est à guérir le malade et non à déterminer une ganglioplégie.

J'en ai été d'autant plus heureux que dès 1947 et 48, après une expérimentation animale nous avons montré que lorsqu'on veut s'opposer aux réactions organiques après une agression, les ganglioplégiques purs sont incapables de s'y opposer efficacement. C'est ce qui nous a conduit à des mélanges médicamenteux que l'on nous a longtemps reprochés. J'ai été heureux de constater que M. Bein commençait à les envisager.

En effet, si l'on veut une action multifocale il faut bien utiliser des produits divers ayant des actions variées, tant sur le plan pharmacodynamique et purement végétatif que sur le plan biochimique: et les phénomènes de potentialisation ne sont pas une invention personnelle, ce sont des phénomènes de pharmacodynamie bien connus et ils permettent d'obtenir — avec une moins grande toxicité — un effet global plus important, du fait que chaque produit est utilisé à des doses moindres mais agit à des niveaux variés, d'une part du système végétatif et d'autre part de certaines réactions enzymatiques, c'est-à-dire de certains phénomènes biochimiques.

Je le répète, ce que nous voulons c'est traiter les malades.

Or nous devons nous demander ce qu'est une maladie; et comme je le disais récemment encore au Congrès Thérapeutique de Rome, à notre sens une maladie est composée de deux choses, de deux éléments bien différents: d'une part une réaction organique à une agression, et d'autre part une lésion organique, une lésion qui est sous la dépendance directe de l'agent agresseur.

Dans certains cas c'est la réaction qui domine et je ne vous apprendrai pas, à vous cliniciens, que dans une neurotoxicose, par exemple, ce n'est tout de même pas l'infection nasopharyngienne ou la banale otite moyenne que présente le nourrisson qui va l'emmenner en quelques heures vers la mort. La lésion est minime; ce qui le tue c'est sa réaction désordonnée à cette lésion minime.

Dans d'autres cas, au contraire, c'est la lésion qui prédomine et si nous prenons l'exemple du choc hémorragique, envisagé par M. Enderby précédemment, eh bien, dans un choc hémorragique si l'on enlève à l'animal les trois quarts de sa masse sanguine il est bien évident que là, c'est la lésion qui prédomine.

Cependant, la réaction existe aussi et c'est grâce à cette réaction, qui est une réaction vaso-motrice essentiellement, vaso-constrictive, que le reste de la masse sanguine va être réservé aux centres, aux coronaires, aux poumons.

L'introduction chez un animal qui a perdu les trois quarts de sa masse sanguine d'un ganglioplégique ou d'un neuroplégique, ou d'un cocktail lytique, va déterminer évidemment, le collapsus et la mort puisqu'il va supprimer la réaction, vaso-motrice en particulier, rétablir la capacité du système circulatoire à sa valeur première et que dans ce système circulatoire ayant récupéré sa valeur première, il n'y aura pas une masse suffisante de sang pour que tous les organes soient également vascularisés.

Inversement, si on laisse subsister la réaction et si on essaie de faire disparaître la lésion, c'est-à-dire si l'on essaie par transfusion de rétablir la masse sanguine à sa valeur normale, sans supprimer la réaction, c'est en pure perte, parce que on essaiera de rétablir la masse sanguine dans un sys-

tème circulatoire qui n'aura pas sa valeur première et la réaction continuant à exister et à évoluer, l'anoxie périphérique le stockage sanguin périphérique continueront aussi à voler. Ce qui explique qu'à la fin de la dernière guerre on considérait qu'il fallait — pour un malade qui avait perdu seulement un litre de sang — des transfusions aussi abondantes que cinq, six, sept, voire neuf litres de sang. Ce n'était pas un traitement pathogénique du choc.

Par contre, si l'on fait ce que j'ai proposé en 1951, c'est à dire une vasoplégie progressive, si l'on supprime par des drogues ganglioplégiques qui sont suffisantes dans le cas présent ou par des neuroplégiques et des cocktail lytiques cette réaction vaso-motrice périphérique et que — conjointement, parallèlement, pas à pas — on remplit le système circulatoire qui revient à la normale, on aura supprimé la lésion en rétablissant la masse sanguine et on aura supprimé la réaction; on aura rétabli un statu quo ante.

Je ne parle pas des cas où la lésion est inaccessible au thérapeute. Ces cas relèvent d'une thérapeutique, à notre avis, qui ne fait pas partie de ce symposium: c'est l'hibernation artificielle.

Lorsqu'on ne peut pas agir sur la lésion il n'est qu'un seul moyen de donner une survie momentanée qui permettra peut-être, secondairement, l'intervention thérapeutique, ou permettra à l'organisme lui-même de faire son salut, c'est la diminution des métabolismes, la réalisation d'une vie ralentie.

Je crois qu'il est essentiel, quand on parle de ganglioplégie ou de neuroplégie, de bien concevoir cette différence entre un syndrome lésionnel et un syndrome réactionnel.

Mais la réaction, elle est l'oeuvre de systèmes régulateurs, elle est l'oeuvre du système végétatif, du système endocrinien, du système vasomoteur. diastatique etc.

Or, ce n'est pas avec un ganglioplégique qu'on pourra annuler cette réaction: on annulera une toute petite partie végétative de cette réaction, et pour l'annuler, ou du moins la diminuer efficacement, il nous faut agir à tous les niveaux: d'une part,

des systèmes végétatifs et d'autre part, à tous les niveaux du système endocrinien qui réagit, c'est à dire l'hypophyse et la cortico-surrénale.

Je voudrais, avant de quitter cette tribune, dire deux mots de la splendide technique que nous a apportée M. Enderby.

Je l'ai utilisée et je l'utilise bien souvent. Je n'emploie pas les méthoniums, je n'emploie pas la pandimine, c'est peut-être par souci d'originalité. J'emploie un mélange d'amide procainique dont vous connaissez les puissantes propriétés ganglioplégiques, et de Largactil. Vous me direz pourquoi? Parce que l'amide procainique est une substance qui s'élimine assez lentement dans l'organisme et que je préfère avoir une vasoplégie qui dure et qui est stable sans les à-coups successifs que peuvent déterminer des injections successives de ganglioplégiques qui sont moins stables et qui sont métabolisés, plus rapidement.

D'autre part, je ne crois pas que l'hypotension soit utile ou soit du moins indispensable.

Et je me permettrai de vous faire une comparaison entre le système circulatoire et un ballon de caoutchouc — un ballon d'anesthésie, si vous voulez — dans lequel vous mettez un peu d'air: il faut qu'il atteigne une certaine pression. Ce ballon représente donc le système circulatoire, l'air qui est à l'intérieur la masse sanguine. Si vous faites un trou dans ce ballon de caoutchouc l'air ne sortira qu'en bavant, il ne sortira quelquefois pas du tout. Par contre si vous appuyez sur ce ballon, si vous faites une vaso-constriction, si vous diminuez la capacité du ballon, en appuyant dessus, l'air va sortir en sifflant.

Eh bien, je crois que c'est un peu ce qui se passe dans ce qu'on appelle l'hypotension contrôlée. Ce qu'il est important de supprimer c'est la réaction vaso-constrictive à l'agression opératoire, anesthésique ou autre. L'hypotension est secondaire.

Evidemment si on élargit le système circulatoire, si on élargit le ballon, si on augmente le volume du ballon — comme on n'augmente pas de ce fait et parallèlement

la masse circulante — on a une hypotension mais, est-elle sans danger?

Je crois que tous les auteurs sont bien d'accord pour dire qu'une hypotension dite contrôlée, au dessous, de 70 mm. de mercure pour la maxima, risque de devenir dangereuse.

En terminant, je voudrais dire que l'une des communications qui m'a le plus intéressé c'est celle de Mademoiselle Bozza.

Elle m'a intéressé parce que pendant ces dernières années j'ai pas mal voyagé et en général j'ai reçu des commentaires plutôt flatteurs sur l'anesthésie potentialisée, voir sur l'hibernation artificielle; et, mon Dieu, il est très agréable de temps en temps de trouver des avis contraires.

Son opinion semble assez personnelle et assez originale, et, j'aimerais en discuter plus longuement avec elle. D'ailleurs, je ne sais pas à quoi attribuer cette opinion. Je ne pense pas que ça soit à un manque de documentation ou à un manque de connaissances biologiques, physiologiques ou pharmacodynamiques qui sont évidemment nécessaires pour utiliser correctement la méthode.

J'aurais plutôt tendance à penser que c'est un avis personnel et, mon Dieu, chacun est libre d'avoir l'opinion qui lui plaît; tout le monde sait que certain grand anesthésiologiste anglosaxon considère que le seul anesthésique valable est l'éther et que le curare est une drogue dangereuse: On peut toujours tout démontrer et toute étude faite dans l'ignorance des calculs statistiques avec le X<sup>2</sup> n'a que la valeur d'une opinion. En ce qui concerne l'anesthésie potentialisée, en dehors des études pharmacologiques qui n'ont pas eu l'air d'avoir beaucoup influencé M.lle Bozza, c'est au calcul statistique des opinions que nous préférons nous référer.

Avant de vous quitter je voudrais dire que c'est sur les phénomènes dangereux qu'on peut rencontrer avec l'utilisation de médicaments puissants — dangers sur lesquels le Prof. Bartorelli nous a longuement entretenus tout à l'heure, — qu'il faut, évidemment, porter notre attention. C'est ainsi qu'il y a une chose que j'ai apprise et que

je ne savais pas, qui montre que ces médicaments sont à utiliser avec prudence: le Prof. Bartorelli nous a dit qu'ils menaient à l'impuissance. Et c'est sur cette note prudente que je vais terminer mon intrusion dans ce symposium, en regrettant de vous avoir pris peut être un peu trop de votre temps — Venillez me pardonner.

Dott. BOZZA

Al prof. Laborit vorrei dire che l'ostilità che io ho manifestata nei riguardi dei suoi metodi è un'ostilità che somiglia un poco a quella degli innamorati traditi. Nel 1950, quando sono comparsi i suoi primi lavori sull'anestesia, nella nostra clinica ci si è molto entusiasmato per le sue originali teorie e per le sue tecniche che promettevano di ridurre la tossicità e la pericolosità dell'anestesia, e di dominare quei riflessi vegetativi intraoperatori, con i quali noi anestetisti siamo sempre in lotta.

Ma quando le abbiamo provate, queste tecniche, ci hanno dato delle grosse delusioni.

Nella relazione si è già detto della nostra esperienza invero poco brillante sull'ibernazione artificiale in neurochirurgia. Ho invece sorvolato sulle nostre osservazioni a proposito di anestesia potenziata, limitandomi ad esporre alcune conclusioni negative: ciò sia perchè mi sarei allontanato troppo dal tema sia perchè cifre e dati tecnici sarebbero stati troppo noiosi. Ma ora, poichè il prof. Laborit ha affermato che le mie conclusioni negative sono frutto esclusivamente di simpatie ed opinioni arbitrariamente personali, vorrei esporre quei particolari della nostra esperienza che, a mio vedere, giustificano ampiamente tali conclusioni.

I vantaggi dell'anestesia potenziata si riassumono in due punti fondamentali: riduzione del consumo di anestetici, per effetto di « potenziamento », e protezione dai riflessi vegetativi.

Esaminiamo i nostri risultati dal punto di vista di ciascuno di questi due vantaggi separatamente.

E' bene rammentare che il potenziamento,

espressione farmacologica di significato ben preciso, che la ammirevole dialettica del prof. Laborit non può deformare, deve essere controllato con l'analisi statistica dei dati, specialmente in clinica ove le variabili sono innumerevoli.

Per dimostrare se effettivamente i farmaci proposti dal Laborit possano esplicare un sinergismo di potenziamento nei riguardi degli anestetici generali, abbiamo studiato circa 200 anestesie in chirurgia generale. Vi risparmio i dati statistici che sono noiosi ed inutili qui poichè le nude cifre mi sembrano sufficientemente dimostrative.

Ecco alcuni dati tratti da una tabella che riguarda la resezione gastriche.

I tempi d'anestesia sono più o meno simili: si va da 97,6 minuti di intervento a 88 minuti di intervento; quindi il tempo di anestesia può essere considerato, in questa serie, come costante. Noi avevamo prima dimostrato, nella serie dei controlli, che il consumo di pentothal e di curaro è strettamente legato al tempo d'intervento.

Abbiamo diviso i malati in cinque gruppi: un primo gruppo di controlli: anestesia semplice, pentothal curaro, protossido-ossigeno. Consumo medio di pentothal 860 mg., consumo medio di curaro 29 mg. Un secondo gruppo, per il quale alla solita premedicazione abbiamo aggiunto della prometazina (Fargan): il prof. Laborit aveva affermato fin dal 1950, che questo farmaco portava ad una notevole riduzione del consumo di anestetici.

I risultati sono: consumo medio di pentothal 865 mg., in confronto agli 860 mg. dei controlli e 28,9 mg. di curaro in confronto ai 29,9 di quelli del gruppo di controllo.

Un terzo gruppo ha avuto ancora la solita premedicazione con aggiunta di Fargan e di dietazina (Antipar), secondo farmaco proposto dal prof. Laborit per ridurre il consumo di anestetici: i risultati sono: consumo medio di pentothal 890 mg. contro 860 dei controlli, e 29,3 mg. di tubocurarina.

Il prof. Laborit aveva detto che l'Antipar comportava una riduzione del tono muscolare tale da dare un potenziamento degli

effetti del curaro; noi non abbiamo constatato nulla di simile

Un quarto gruppo ha avuto Fargan, meperidina (Mefedina) e clorpromazina, cioè Largactil.

I risultati sono: 770 mg. di pentothal, contro 860, e 22,6 mg. di curaro contro 29; qui vi è una piccola riduzione del consumo di farmaci, che però non è significativa dal punto di vista statistico, anche perchè c'è una notevole dispersione dei dati.

Infine un quinto ed ultimo gruppo è stato premedicato con Fargan e Mefedina ed ha poi ricevuto per via endovenosa, prima dell'induzione dell'anestesia, Fargan, Mefedina e Largactil (M<sup>1</sup>) secondo le chiare istruzioni del prof. Laborit; quindi un numero notevole di farmaci, e specialmente — e gli anestetisti qui presenti mi possono facilmente capire — una somministrazione globale per un tempo di intervento di circa un'ora e mezza, di 200 mg. di meperidina. Nelle nostre abituali anestesi bilanciate, con pentothal e meperidina, è ben difficile che si arrivi a queste dosi.

Come risultato della « potenzializzazione » abbiamo avuto un consumo medio di 750 mg. di pentothal e 28 mg. di curaro.

Io ho scelto, un po' vigliaccamente, la tabella peggiore. Ci sono delle altre tabelle, nelle quali nel quinto gruppo, e cioè con l'uso di tanti farmaci *potenzianti*, si ottiene una notevole riduzione nelle dosi di pentothal. Però non si può parlare di potenziamento quando si deve moltiplicare sia il numero che le dosi dei farmaci potenzianti. Saranno dei sinergismi, e solo i farmacologici ci possono dire di che natura, ma certo non di potenziamento.

Per quello che riguarda la protezione dai riflessi vegetativi, i dispiaceri sono stati ancor più grossi; e nel condurre quelle anestesi noi sentivamo sulle spalle la disapprovazione del nostro maestro, dott. Curà, anche se gentilmente egli non l'ha mai espressa. Ma era la coscienza di scuola che si ribellava al vedere polso e pressione che sobbalzavano senza preavviso e senza ragione ogni momento durante l'intervento.

Scelgo come esempio una anestesia per

simpaticectomia secondo Pearl: intervento che consiste nella asportazione dei primi tre gangli della catena simpatica lombare per via extra-peritoneale: e che non dà di regola grandi variazioni né di polso né di pressione.

Tento di descrivere rapidamente l'andamento dell'anestesia « potenziata »: dopo una premedicazione con Fargan e dolisina, il malato era *molto agitato* ed aveva 180 su 100 di pressione arteriosa e 136 di polso.

Con l'induzione si è avuta un ritorno della pressione al valore, normale per il malato, di 130 su 80 mm. Hg.

Subito dopo l'intubazione si è avuto un balzo in più di 50 mm. di mercurio. All'intubazione si ha sempre un aumento di pressione, che è scatenato dalla compressione esercitata dal laringoscopio sull'epiglottide; però questo aumento di pressione è di regola modesto ed estremamente fugace. In questo caso è persistito più di 5 minuti ed è stato molto più grande di quello che siamo abituati a vedere. Poi la pressione è di nuovo caduta rapidamente fino a 105 mm. Hg. di pressione massima: noi cominciamo ad essere un po' più tranquilli, perchè anche il polso si era rallentato, dopo essere andato a 160 con l'intubazione.

Al momento dell'inizio dell'intervento il malato *sembrava* in narcosi profonda: ma reagì allo stimolo chirurgico, l'incisione della cute, con un nuovo salto di pressione fino a 160, e tachicardia.

Ecco uno dei più grossi inconvenienti dei farmaci potenzianti: non si capisce più niente dell'andamento e dei piani dell'anestesia. L'andamento successivo delle curve della pressione e del polso è analogamente caratterizzato dalla più grande instabilità.

A noi sembra che il trattamento con i derivati della dibenzoparatiagina, specialmente col Largactil, accentui la comparsa di disordini intraoperatori della pressione e del polso, come se il sistema vegetativo invece che messo a riposo fosse liberato da qualche influsso inibitore, che normalmente è presente durante una anestesia classica, e che mantiene — a meno che non si abbiano degli

stimoli chirurgici molto violenti — l'equilibrio neurovegetativo.

Ma spesso sono i farmaci «potenzianti» stessi che provocano direttamente degli squilibri vegetativi gravi. Eccone un esempio: durante un'anestesia normale per un intervento endocranico si è iniettato 1 cm. cubo del *melange litico M<sup>1</sup>* endovena al malato.

Questo era in un *lieve* drenaggio di posizione, non più di 5 gradi di inclinazione del letto a capo alto.

Si è avuta una caduta immediata di pressione, da 130 a 105 di valore di pressione massima; e fin qui niente di male. Il sanguinamento è diminuito, il turgore cerebrale è diminuito e noi eravamo molto soddisfatti.

Ma alla fine dell'intervento, dopo 700 cm. cubi di transfusione, molto di più di quello che il malato aveva perso, la pressione era a 85 di massima e 5 ore dopo la pressione era sotto a 50; e c'è voluto un trattamento energetico, con *subtosan* e sangue per rianimare il malato; il polso, dopo l'iniezione *M<sup>1</sup>* era stato *incontabile per due ore*, e si è mantenuto poi per parecchie ore ad una frequenza superiore alle 160 battute al minuto.

L'uso di questi farmaci non sempre porta a disordini tanto gravi, ma a noi sono bastati pochi esempi per portarci a considerarlo con molta diffidenza, perchè abbiamo a cuore la sicurezza dei nostri malati.

Per quanto riguarda il prof. Ciminata vorremmo ripetere le nostre cifre di mortalità: come si è detto esse sono: meno del 7 % per gli interventi endocranici in genere e meno del 9 % per le serie *pure* di processi espansivi; queste cifre sono inferiori a quelle comunemente accettate, che vanno dal 12 al 20 %.

Forse ciò non è stato detto con molta enfasi perchè ci sembra che per fare di queste affermazioni occorra avere delle serie di casi molto più nutrite della nostra che — come avete sentito — per quello che riguarda la mia esperienza, si aggira attorno ai 130 casi. Ma quello che importava dimostrare era proprio che il metodo non aumentava il rischio operatorio, che è la cosa essenziale da dire di un metodo nuovo. Se poi questo metodo dà dei vantaggi, una più larga serie lo può dimostrare.

Per quello che riguarda Dalpian, vorremmo dirgli che egli associa una tecnica, che egli chiama ibernazione ma che essenzialmente è un trattamento anestetico molto accurato dei malati, con l'ipotensione controllata: e quindi è difficile valutare i suoi risultati. E non ci sentiamo di attribuire la maggior parte del successo all'ibernazione farmacodinamica, come egli la chiama, ma in prevalenza al fatto che egli impiega circa nel 100 % dei suoi malati l'ipotensione controllata.

L'associazione del *Largactil* e dell'ipotensione controllata viene attualmente studiato anche nei paesi anglosassoni proprio per controllare se l'uso di questo farmaco allarghi il margine di sicurezza dell'ipotensione controllata: come è noto questo farmaco riduce il consumo di ossigeno del tessuto cerebrale e quindi dovrebbe aumentarne la tolleranza all'anossia. Ma si è già detto che vi sarebbe molto da discutere sull'azione protettiva del *Largactil* sui centri nervosi.

Per quello che riguarda il trattamento con *Arfonad*: noi preferiamo usare l'*Arfonad* per consentire al chirurgo di chiudere la teca a pressione normale, in condizioni di vasomotricità normale.

E questo è molto importante proprio per ridurre la frequenza di quella complicazione che giustamente il prof. Ciminata teme e che in neurochirurgia è veramente antipatica, perchè rovina un intervento che altrimenti ha avuto successo: cioè l'ematoma postoperatorio.

Nella nostra esperienza non è quasi mai necessario ridurre la tensione a valori tanto bassi: e non sentiamo quindi la necessità di ricorrere alla discutibile protezione data dall'ibernazione artificiale.

Prof. CIMINATA

Dopo aver ascoltato le belle relazioni dei diversi oratori, mi domando se questi ganglioplegici costituiscano un progresso e in che misura dal punto di vista chirurgico. Ovvero se rappresentino un regresso.

Accettiamo le conclusioni sperimentali del Prof. Donati eseguite su animali sani, ma

avanziamo delle riserve circa l'applicazione dei ganglioplegici nello shock. Io mi domando se in un paziente shockato con pressione bassissima, che cerchiamo di sollevare, dobbiamo usare un rimedio il quale evidentemente è un ipotensivo. Non lo capisco, e finchè non lo capirò non lo userò. Quanto alle algie viscerali, ha portato una statistica imponente, con risultati brillanti. Se la sensibilità viscerale viene bloccata lo può essere nel decorso delle fibre sensitive simpatiche ma queste non si sfoccano nei gangli simpatici; vi transitano senza interrompersi, in quanto sono fibre spinali che hanno il neurone nel ganglio della radice posteriore e che sono ospitate soltanto dai nervi simpatici, secondo la classica dottrina di Koelliker, dimostrata istologicamente per primo da Ottorino Rossi. Se ammettiamo invece la dottrina di Leriche, che in fondo sarebbe una dottrina sinciziale, allora i gangli simpatici assumerebbero più alta e autonoma funzione, anche nel campo della sensibilità viscerale. Nelle arteriopatie un impiego possono trovarlo, in quanto bloccando le sinapsi gangliari interrompono gli impulsi vasocostrittivi. Ciò naturalmente favorisce lo sviluppo del circolo collaterale, ma non influirà sullo stato anatomico delle arterie già oblitrate.

Abbiamo ascoltato la relazione del collega inglese, il quale ci ha portato una statistica di 5.000 pazienti, se non sbaglio. Però, abbiamo visto proiettate operazioni del labbro leporino e della mammella, ma io mi domando: nella grande chirurgia d'impegno, come si comportano questi ganglioplegici?

La relazione neurochirurgica, molto coscienziosa, anzi il relatore ha tenuto a sottolineare lo scrupolo di coscienza, ha posto in rilievo dati importanti, è una relazione, però, che lascia perplessi: ho sentito che c'è stata una mortalità iniziale; che hanno dovuto sospendere certe tecniche, ed abbiamo anche sentito che un risultato positivo è quello che i ganglioplegici non abbiano aumentato la mortalità operativa. Troppo poco, direi, che si usi un farmaco che non aumenti la mortalità. Invece lo userei per diminuirla.

Comunque il concetto che in neurochirur-

gia i ganglioplegici possano agire favorevolmente sull'edema post-operativo, causa forse della maggiore percentuale di mortalità, fa sì che il farmaco possa avere le sue possibilità di impiego.

E andiamo ora alla chirurgia generale. Il Prof. Oselladore ci ha fatto una pregevole illustrazione del meccanismo dei ganglioplegici nei riguardi dell'azione emostatica nel campo operatorio, ed ha concluso ammettendo i vantaggi di questo tipo di emostasi col quale si raggiunge lo scopo di ottenere un campo operatorio esangue. Questo sarebbe dunque un progresso utile dal lato tecnico. Io mi permetto dissentire, anzi ritengo doveroso chiarire il mio pensiero in quanto l'argomento investe un principio di tecnica chirurgica generale, e non vorrei che i giovani qui presenti ricevano l'impressione che la tecnica chirurgica possa essere semplificata dall'impiego dei ganglioplegici. Non occorre che io dica che il progresso tecnico della chirurgia moderna sia intimamente connesso al progresso dell'emostasi operatoria. Valga l'esempio dell'operazione di gozzo (parliamo di struma parenchimatosa e non di malattia di Basedow) la quale condannata nel 1850 dall'accademia di Francia per l'alta mortalità operatoria che raggiungeva il 40 %, doveva risorgere e trionfare di poi grazie all'opera di due grandi chirurghi, Billroth e Kocher, che abbassando la mortalità ad un minimo trascurabile, fecero dell'intervento del gozzo un'operazione benigna. E questo in virtù della emostasi del campo operatorio con le pinze, perchè, a vederci bene, quell'alta mortalità dell'epoca precedente era dovuta all'emorragia. I malati morivano per emorragia durante l'intervento, o per emorragia secondaria nelle ore successive.

Ieri, come oggi, come domani, la tecnica operativa sul vivo è tutta imperniata nell'emostasi. Se per campo operativo esangue intendiamo quello non sanguinante in quanto i vasi sono individuati, preparati e preventivamente allacciati, allora è questo l'essenziale principio di tecnica. Ma se il campo esangue rappresenta l'effetto di un brusco abbassamento della pressione sanguigna, allora dico che è un grave errore esser paghi

di ciò; buona regola, a parer mio, è di cercare i vasi, di legarli, poichè se ciò non viene attuato, sanguineranno di poi. a intervento ultimato, quando la pressione tornerà a salire, e si avranno le gravi, fatali conseguenze dell'emorragia secondaria. L'impiego dei ganglioplegici poi in chirurgia addominale non riesco a capirlo. Non ritengo privi di pericoli gli effetti dell'ipotensione in operazioni di sè spiccatamente ipotensive come le operazioni endoperitoneali, e non capisco come in un addomino-perineale, ed es. o in una Wertheim, si possa preferire un farmaco ipotensivo allo scopo di non far sanguinare i vasi, mentre è regola principale vederli sanguinare in modo da individuarli, prepararli e correttamente legarli. Sotto questo aspetto, preferisco di vedere il sangue, perchè vedendolo, ho modo di porre rimedio legando il vaso. Non vedendolo, i vasi beanti sanguineranno in secondo tempo, allorquando l'ipotensione sarà passata. Parliamo di vasi piccoli i quali sono i responsabili dell'emorragia secondaria.

L'emostasi operatoria, dunque, è un postulato insostituibile della tecnica chirurgica e non potrà giammai essere sostituito da qualsiasi ganglioplegico. Il termine «operazione in bianco» è un non senso e forma nei giovani una mentalità pericolosa in quanto li abitua a dimenticare i principi di patologia che sono quelli secondo i quali là dove non arriva il capillare sanguigno, non vi sarà processo rigenerativo, mentre tutti i nostri interventi chirurgici sono appunto fondati sul grande principio della rigenerazione del tessuto connettivo.

Prof. OSELLADORE

Il Prof. Ciminata nell'esprimere il suo personale scetticismo sull'uso dei ganglioplegici nelle loro varie indicazioni che ha sentito qui illustrare dai vari relatori si è particolarmente appuntato sulle mie conclusioni, altamente meravigliandosi che io abbia affermato la loro utilità di impiego anche in chirurgia generale: e allora egli mi consente che anch'io mi meravigli, ma della sua meraviglia.

Ciò soprattutto perchè la sua ostilità al-

l'impiego dei ganglioplegici al servizio della chirurgia è motivata proprio dalla stessa identica ragione per la quale il loro uso è da noi e dai più tanto apprezzato e cioè per il fatto che essi diminuiscono il sanguinamento operatorio.

Per fortuna che se pur mi manca su questo particolare modo di vedere l'autorevole assenso del Prof. Ciminata resto sempre in buona compagnia poichè, come è ben risaputo, chirurghi un po' di tutto il mondo sono arrivati alle mie stesse conclusioni.

S'intende che i ganglioplegici non pretendono nè pretenderanno mai di sostituire o anche solo di limitare l'emostasi operatoria: essi, come ben si sa, mirano solo a evitare o limitare quelle gravi perdite di sangue che anche l'emostasi operatoria più diligente e minuziosa in certi casi non è in grado di impedire: e la loro indicazione, come fu esplicitamente detto, si limita esclusivamente a questi casi.

Al proposito voglio ricordare l'episodio che mi ha fatto fare la prima conoscenza coi ganglioplegici usati a scopo di emostasi preventiva.

Dovevo operare un grosso empiema cronico in un soggetto adiposo, anziano, iperteso e di costituzione atletica e avevo in programma, a seconda delle possibilità, o una plastica topografica o una pleurectomia.

Prevedendo che l'intervento sarebbe stato alquanto emorragico ci eravamo provvisti di due litri di sangue e con questa riserva avevamo ritenuto di essere preparati ad ogni evenienza. Senonchè successe che, dopo aver diviso le parti molli e deperestizzata una costa ci accorgemmo che, ad onta si fosse proceduto all'emostasi operatoria con tutti i mezzi a disposizione si erano raccolti nel vaso di raccolta dell'aspiratore circa 1.800 cc. di sangue.

Di fronte a questa situazione che cominciava, quanto meno, ad essere imbarazzante, il mio anestesista dott. Damia propose di praticare al malato l'ipotensione in postura: e l'effetto fu miracoloso perchè si poté completare l'intervento (un primo tempo di plastica di 4 coste) senza che praticamente il paziente perdesse più una goccia di sangue. E il decorso post-operatorio non fu affatto

turbato nè da sanguinamento tardivo nè da altri fenomeni.

Non v'ha dubbio dunque che in determinati casi — non in tutti s'intende, lo torno a ripetere — l'applicazione appropriata dell'ipotensione può essere un artificio quanto mai utile.

Del resto tenuto conto che anche la trasfusione non è un provvedimento terapeutico banale, nè del tutto immune da conseguenze spiacevoli e che comunque è sempre costoso, è evidente che qualora l'ipotensione saggiamente e prudentemente applicata riuscisse a evitare un certo numero di trasfusioni, non sarebbe certo cosa senza importanza.

Viceversa il Prof. Ciminata ci ha detto che il sangue egli lo vuol sempre vedere nel corso dell'intervento: evidentemente perchè egli si preoccupa che il sanguinamento che non vede subito nel corso dell'intervento, possa verificarsi più tardi quando non avrà più la possibilità di arrestarlo.

Ma la sua preoccupazione non è fondata: ed infatti come è stato detto l'ipotensione correttamente condotta e cioè controllata non solo nella fase di induzione ma anche nella sua fase di ritorno, non espone all'emorragia post-operatoria più di quanto non avvenga nelle operazioni eseguite senza l'artificio in discussione. Se così non fosse pensi il Prof. Ciminata cosa succederebbe nelle operazioni cerebrali eseguite in ipotensione.

E allora perchè il Prof. Ciminata vuol proprio vedere il sangue nel corso degli interventi di chirurgia generale?

Consideri il Prof. Ciminata che il sangue, una volta che si è visto fuori dei vasi è sempre sangue perduto e che questo sangue inutilmente versato, perchè egli lo vuole assolutamente vedere, è sangue del prossimo che, finchè si può, anche se non è il proprio, si deve sempre risparmiare.

In conclusione io mi permetto di dire al Prof. Ciminata che non è giusto essere negativi a priori senza essere in grado di avanzare nessuna fondata ragione teorica e senza tenere alcun conto dell'esperienza fatta da persone qualificate.

E pertanto non posso che suggerirgli di provare anche lui il metodo: si convincerà del suo torto.

Prof. DONATI

Il dott. Cahn, con la grande esperienza che ha in materia, ci ha parlato di alcuni risultati sperimentali che, secondo lui, non concorderebbero con quanto sono andato dicendo.

Faccio notare che ho messo la condizione di anossia tra i maggiori pericoli negli individui trattati con ganglioplegici.

L'organismo sotto ganglioplegici non è in grado di sopportare la mancanza di ossigeno per le ragioni che ho già esposto (rallentamento del circolo e vasodilatazione generale capillare). Ho detto infatti che il blocco gangliare riesce solo ad attenuare i riflessi neurovegetativi ma che esso non protegge certo dall'anossia.

Per quanto riguarda la superiorità dell'ibernoterapia sui ganglioplegici, secondo la letteratura questo metodo offrirebbe maggiori vantaggi: io non ho che una modesta esperienza e non posso certo dire che sia una cattiva pratica, ma in questa sede ho parlato solamente dei ganglioplegici volutamente ignorando il blocco totale del sistema nervoso vegetativo, che del resto non si può raggiungere con i soli ganglioplegici.

Ciminata mi ha chiesto se l'introduzione dei ganglioplegici rappresenta un progresso od un regresso; a lui ha già risposto il prof. Oselladore e questo mi dispensa dal dilungarmi. Dirò semplicemente che non ho mai detto di usare i ganglioplegici nello shock conclamato; a questo proposito credo di essere stato piuttosto esplicito.

Prendo nota come egli voglia fare una esperienza nelle algie viscerali, e spero che i suoi dati concordino con i miei.

Quanto alle arteriopatie, devo dire di non essere ancora d'accordo con lui, poichè egli ha parlato di terapia ed io non ho mai trattato dei ganglioplegici nelle arteriopatie come terapia, bensì dell'applicazione di tali farmaci nella diagnosi di queste affezioni. Anzi, ho detto di non credere molto nella

efficacia terapeutica dei ganglioplegici nelle arteriopatie croniche obliteranti, sia perchè l'interruzione dello spasmo vasale ad opera di tali farmaci è intermittente e di troppo breve durata, sia perchè somministrazioni prolungate diventano sempre meno efficaci per lo stabilirsi del fenomeno della tachifilassi.

Dott. DA PIAN

Riferendomi alla relazione fatta dalla Signorina Bozza, vorrei dire una parola sulla ibernazione farmacodinamica e sull'uso del farmaco principe di questa: il Largactil.

Riferisco subito i dati ottenuti nel Reparto Neurochirurgico di Padova.

In un anno, noi abbiamo eseguito circa 100 ipotensioni per interventi intracranici: in molti di questi casi abbiamo fatto una premedicazione cosiddetta « litica » con i farmaci della miscela M<sub>1</sub> di Laborit e Huguenard, ossia Largactil, Fargan, Mefedina.

I risultati dell'associazione di tale premedicazione con l'ipotensione sono stati ottimi.

Gli inconvenienti da noi osservati usando il Largactil sono stati: aumento della frequenza del polso, raramente aritmie, sonnolenza nelle prime 24 ore dopo l'intervento.

Il primo inconveniente è stato ridotto a proporzioni minime con l'uso della Soma-totropina ipofisaria che assicura una frequenza del polso quasi costantemente al di sotto dei 100.

Similmente le rare aritmie osservate sono state facilmente dominate con ATP.

Nella Clinica Neurologica dell'Università di Padova, Terzian e Ruberti hanno eseguito esperimenti sul coniglio e usando il Largactil a grandi dosi hanno visto che le alterazioni del cuore, controllate con l'esame elettrocardiografico, regredivano o venivano sopportate molto più a lungo con l'uso di ATP. Abbiamo quindi applicato tale dato sperimentale alla clinica.

Per quanto riguarda la sonnolenza, che nel decorso postoperatorio immediato potrebbe mascherare complicanze (ematomi, ecc.), l'inconveniente è più che altro teorico. Seguendo attentamente i malati infatti, ci si può sempre rendere edotti di come si

svolgono le cose, il Largactil dando solo un assopimento superficiale, e non impedendo quelle modificazioni della pressione arteriosa che rispecchiano le variazioni della pressione endocranica ecc.

Nella nostra casistica abbiamo avuto solo due ematomi postoperatori: ambedue tempestivamente diagnosticati.

In conclusione posso dire che l'uso della ibernazione farmaco-dinamica associata all'ipotensione ha dato nelle nostre mani ottimi risultati.

Oltre all'ibernazione vorrei fare un piccolo accenno all'Arfonad. La Signorina Bozza ha detto che ultimamente ha esteso l'uso di questo ganglioplegico a tutti gli interventi di neurochirurgia in ipotensione perchè l'Arfonad ha un'azione molto veloce, permette un controllo più perfetto dell'ipotensione e un pronto ritorno ai valori pressori di partenza.

Ora, se questa velocità di azione è un vantaggio in alcuni casi, in altri ciò impedisce di sfruttare il prolungarsi dell'azione antiedematosa dei ganglioplegici. D'altro canto, se l'Arfonad permette un'emostasi a valori pressori normali, non abbiamo mai riscontrato inconvenienti a questo riguardo, col Pendiomid, del quale possiamo sfruttare l'azione antiedematosa più duratura.

Noi preferiamo usare l'Arfonad negli interventi che necessitano di un brevissimo periodo di ipotensione (aneurismi endocranici, ecc.) e nei casi di tumori, particolarmente meningiomi, che possono presentare nel periodo postoperatorio fenomeni di ipotensione cerebrale. Siamo rimasti fedeli invece al Pendiomid, che in fondo risultati cattivi non ne ha mai dati, nelle lesioni che provocano edema cerebrale.

Ed infine ancora un accenno al Largactil.

La Signorina Bozza ha detto che uno dei motivi per cui da principio era stata titubante ad usare l'ipotensione era stato il pericolo dell'anossia cerebrale. E indubbiamente questo è un pericolo vero.

Ora, se, come è stato dimostrato da vari lavori, il Largactil dà al tessuto nervoso la possibilità di meglio sopportare il pericolo dell'anossia, perchè non ottenere con il suo uso una maggiore sicurezza e tranquillità nella nostra tecnica ipotensiva?

*Alla fine delle discussioni il Presidente conclude la giornata scientifica esprimendo la propria viva soddisfazione per il proficuo lavoro compiuto ed esprime la propria personale riconoscenza e quella della Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche a tutti i relatori ed ai partecipanti al Simposio, in particolare ai relatori venuti da altre nazioni ad offrire la loro specifica competenza sugli argomenti trattati. Si augura infine che questa prima esperienza della Società su di un piano scientifico più complesso dell'abituale abbia a ripetersi con soddisfacente esito come quello odierno.*

*Porge a tutti un saluto cordiale.*

*La riproduzione degli articoli pubblicati negli Atti è vietata senza l'autorizzazione della Presidenza della Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche*

*Direttore Responsabile: PROF. WALTER MONTORSI*

Autorizzazione del Tribunale di Milano N. 3235



