

L'USO DELL'ESTRATTO DI CAPSULA SURRENALE NELL'OCCHIO

UN RAPPORTO PRELIMINARE

*Letto davanti alla Sezione in Oftalmologia della
Accademia di Medicina di New York, il 29 aprile 1896*

DI W. H. BATES, M. D.

Introduzione a cura de il falco — Per la prima volta al mondo ripubblichiamo, unitamente alla traduzione in italiano, l'articolo che il Dott. W. H. Bates scrisse sul *New York Medical Journal* il 16 maggio 1896, quale primo rapporto ufficiale relativo all'estratto acquoso della capsula surrenale e alle sue proprietà astringenti. La sostanza verrà poi commercializzata con il nome di "adrenalina" e se ne scopriranno ulteriori proprietà, disconoscendo in parte al Dott. Bates il merito della scoperta. Nella lettera autografa inviata all'Editore della rivista scientifica *Hygeia* il 20 dicembre 1923, riprodotta alle pagine 37-38, il Dott. Bates ricorda come egli sia sempre stato osteggiato nella sua opera, citando a tal proposito, quale esempio, una importante associazione medica che anni prima gli aveva rifiutato la pubblicazione di un suo rapporto proprio sull'estratto acquoso della capsula surrenale, che gli venne invece accettato, anni più tardi, solo dopo che molti altri ricercatori ebbero confermato le sue scoperte. *Hygeia* aveva pubblicato una critica al famoso articolo "Throw Away Your Glasses" (pubblicato in italiano da il falco in anteprima mondiale nel settembre 2003 con il titolo "Buttate Via gli Occhiali") accolto con tanto scalpore dalla classe medica.

L'ESTRATTO acquoso della polvere di capsula surrenale essiccata di pecora è un potente astringente ed emostatico. Quando viene instillata nell'occhio la congiuntiva del globo e delle palpebre viene sbiancata in pochi minuti. L'effetto è molto deciso. Nessuno degli usuali astringenti, inclusa la cocaina, riesce a produrre un simile effetto astringente. In occhi normali l'estratto sbianca la congiuntiva e la sclera quando usato in soluzione molto diluita — meno dell'un per cento. L'effetto è incrementato dall'instillazione ripetuta o dall'uso di soluzioni più forti. In occhi molto congestionati dall'infiammazione, l'estratto produce il suo effetto astringente. Non si è trovato alcun caso in cui

l'estratto non abbia agito.

La seguente è una lista parziale di disturbi dell'occhio in cui l'estratto ha sbiancato la congiuntiva e la sclera: tracoma, congiuntivite acuta (catarrale), congiuntivite cronica, congiuntivite flittenuolare e cheratite, cheratite interstiziale, irite reumatica e sifilitica, episclerite, iridociclite, oftalmia simpatica, atrofia del globo, glaucoma secondario, congiuntivite traumatica, cheratite traumatica, irite traumatica, cherato-irite traumatica, infiammazioni lacrimali, e oftalmia reumatica.

I visibili capillari sulla cornea causati da cheratite specifica o da tracoma, sparirono completamente dalla vista dopo aver usato l'estratto. Un occhio con un corpo estraneo nella cornea fu sbiancato. Durante operazioni sui muscoli oculari, tenotomia ed avanzamento, l'estratto sbiancò il globo oculare.

L'estratto non è irritante. Generalmente produce una sensazione rinfrescante quando instillato a gocce nell'occhio. Non dilata o contrae la pupilla, e non ha alcun effetto sulla accomodazione. Non è stata determinata una tolleranza in due casi in cui l'estratto è stato instillato nell'occhio parecchie volte al giorno per più di tre mesi. Un terzo paziente usò l'estratto giornalmente per più di dodici mesi e l'estratto sbiancava il globo oculare e la congiuntiva palpebrale altrettanto bene alla fine dei dodici mesi quanto all'inizio.

L'effetto astringente dell'estratto sui capillari della congiuntiva è temporaneo – di solito dopo un'ora l'occhio appare come era prima che l'estratto venisse usato. Non c'è alcuna congestione dopo che l'effetto astringente è passato.

L'estratto, quando ingerito, aumenta la frequenza del polso. Dosi consistenti potranno essere assunte senza danno. Una signora di ottantasette anni, aveva un polso

di quaranta, intermittente e irregolare; dopo aver usato l'estratto nell'occhio per pochi giorni il polso diventò regolare, aumentò a ottanta, e rimase tale per un periodo di sei mesi nel quale fu usato l'estratto. Una donna, di trent'anni, ingoiò sessanta grani [*peso pari ad 1/480 di oncia ovvero poco meno di un quindicesimo di grammo, NdT*] in una dose. Vomitò immediatamente, ma non sentì alcun altro effetto dannoso. Un uomo, di sessant'anni, dopo aver assunto due grani per tre volte al giorno per una settimana, fu immediatamente attaccato da una peculiare eruzione cutanea sulle mani, che scomparve in dieci giorni senza trattamento dopo avere sospeso l'estratto. L'uso ipodermico dell'estratto richiede attenzione. In un caso dieci grani produssero sintomi allarmanti. La faccia era livida; ci fu gran dolore alla testa e al petto, con un senso di martellamento. Non venne persa conoscenza. Il polso era debole. In dieci minuti il paziente si sentì bene e tornò a casa a piedi dal dispensario, a una distanza di più di un miglio.

Preparazione. — La polvere essiccata della ghiandola surrenale della pecora viene posta in acqua fredda e lasciata riposare per alcuni minuti. Il fluido viene filtrato mediante una carta da filtro ed evaporato fino alla sechezza ad una temperatura inferiore a 105°F. Il residuo è l'estratto acquoso. Servono sedici once di ghiandola fresca o otto once di ghiandola essiccata in polvere per fare un'oncia di estratto acquoso.

Proprietà Chimiche. — Il principio attivo della ghiandola surrenale è molto solubile in acqua, una parte dell'estratto si scioglie in qualcosa di meno di tre parti di acqua. È insolubile in alcol forte, ma solubile in alcol diluito a causa della presenza di acqua. È insolubile anche in etere o cloroformio. L'estratto essiccato è rimasto immerso in alcol forte, in etere, e in cloroformio per diversi

mesi senza apparente danno. L'estratto acquoso essiccato ha un colore marrone. Il colore dipende parzialmente dalla temperatura alla quale è stato essiccato; più alta la temperatura, più scuro il colore. Non cristallizza. Quando è umido, è leggermente appiccicoso; quando è essiccato, è friabile. Ha un leggero odore che ricorda quello dell'estratto di manzo. La proprietà chimica più caratteristica è la sua reazione con la tintura di ferro. Una goccia di tintura di ferro aggiunta ad una soluzione neutra di estratto acquoso produce un colore verde. Il colore verde scompare gradualmente. Si forma un precipitato. L'aggiunta di altra soluzione di ferro può produrre nuovamente il colore verde, con la formazione di più precipitato. Il fluido surnatante perde il suo colore nello stesso momento in cui si forma il precipitato. Infine, è possibile aggiungere sufficiente tintura di ferro per rendere più chiara la soluzione dell'estratto, e l'aggiunta di più ferro non produce il colore verde. Il precipitato contiene l'estratto ed il ferro, perché il fluido filtrato evaporato fino all'essiccazione non lascia alcun residuo oltre all'eccesso di ferro. L'acido cloridrico diluito dissolve il precipitato e la soluzione diventa rossastra.

La mia spiegazione del fenomeno precedente è che l'estratto è un forte agente riducente. Il colore verde è dovuto al fatto che il percloruro rosso è ridotto al verde esacloruro dall'estratto. Il colore verde cambia nel nero del ferro metallico con l'ulteriore riduzione dovuta all'estratto. Determinare cosa succede dell'estratto richiederà ulteriori esperimenti. L'azione riducente dell'estratto è certamente eccezionale. La reazione della tintura di ferro con l'estratto è molto delicata, ed ha valore in molte circostanze. Una soluzione a meno dell'uno per cento di estratto produrrà colore verde all'aggiunta di meno di una minima [*volume pari a un sessantesimo di un ottavo di*

oncia, cioè circa 0,0616 millilitri, NdT] di tintura di ferro. Una soluzione di estratto del colore dell'acqua può contenere abbastanza estratto da produrre colore verde. Dopo che la soluzione dell'estratto è diventata infetta e ha perso il suo colore, potrà prodursi il colore verde. Pure la soluzione sterilizzata produce il colore verde. Se l'estratto è in soluzione molto forte, potrà ridurre il cloruro di ferro allo stato metallico così velocemente che il colore verde potrà non essere osservato. Questa reazione non accade con le soluzioni di tiroide, timo, testicolo, o della ghiandola pineale.

Quando le soluzioni dell'estratto vengono filtrate attraverso carbone animale, la soluzione che passa per prima, non contiene l'estratto. In seguito la soluzione filtrata contiene l'estratto.

Poiché l'estratto è facilmente infettabile e non si mantiene a meno che non sia sterilizzato, furono effettuati esperimenti per determinare se esso potesse essere combinato con bicloruro di mercurio in soluzione senza alterare le proprietà dell'estratto. L'estratto forma un precipitato con il bicloruro, e, se viene aggiunto abbastanza bicloruro, tutto l'estratto può essere precipitato. Si richiede una grande quantità di bicloruro di mercurio per precipitare meno di un grano di estratto. Non può essere usato insieme al bicloruro. Quando una soluzione di nitrato di argento viene aggiunta alla soluzione dell'estratto, si forma un precipitato che contiene l'argento. Il precipitato contiene parte dell'estratto. La soluzione dell'estratto diventa più debole non appena viene aggiunto nitrato di argento. Il colore scompare. L'estratto precipita una quantità di argento molto considerevole. Una volta che è stata aggiunta una quantità sufficiente di nitrato d'argento, non viene prodotta nessuna ulteriore precipitazione. Il fluido chiaro evaporato fino all'essiccazione contiene un residuo

molto piccolo, essendo il piccolo residuo in gran parte un eccesso di nitrato di argento, da cui potremo concludere che l'estratto ed il nitrato di argento compongono il precipitato. Se il nitrato d'argento non è in eccesso, il fluido chiaro filtrato contiene l'estratto con tutte le sue proprietà inalterate. L'unico effetto dell'argento è precipitare parte dell'estratto. Il precipitato non è solubile in acidi diluiti.

Prima di lasciare questo argomento potrà essere bene enfatizzare il fatto che il nitrato di argento precipita l'estratto stesso, altrettanto bene dei cloruri e dei fosfati che potranno essere presenti. Inoltre l'estratto precipita completamente se viene aggiunto sufficiente nitrato di argento, e ne è necessaria una grande quantità. E, infine, il nitrato di argento precipita qualsiasi cosa componga l'estratto acquoso che potrà essere in soluzione con il principio attivo. Naturalmente, stabiliti questi fatti, è evidente che l'estratto non può essere utilizzato in soluzione con il nitrato di argento.

Ci sono molte altre sostanze con le quali l'estratto, poiché è un forte agente riducente, o per altre ragioni, non può essere utilizzato in soluzione. Con soluzioni di solfato di rame e altri astringenti, si formano precipitati contenenti l'estratto, o accadono reazioni che alterano le proprietà chimiche dell'estratto o interferiscono con la sua azione nell'occhio.

Quando l'estratto fu usato in soluzione con la cocaina, l'occhio si irritò e non si anestetizzò. A mio giudizio, l'estratto non può essere utilizzato nella stessa soluzione con la cocaina senza compromettere entrambe le proprietà, della cocaina e sue proprie.

Le proprietà chimiche dell'estratto sono danneggiate diluendolo con gli acidi cloridrico, solforico, nitrico, acetico, tartarico, tannico e ossalico; e anche diluendolo

con ammoniaca e idrato di sodio. In breve, l'estratto non agisce bene se combinato con altre sostanze. Ho provato una grande quantità di composti, e non sono sicuro che ce ne fosse uno che, aggiunto in quantità sufficienti, non interferisse con le proprietà chimiche dell'estratto.

Bollendo la soluzione acquosa si produce un precipitato. Il liquido filtrato può essere bollito un numero di volte ed ancora ritenere le proprietà dell'estratto. È stato bollito per quindici minuti al giorno per numerose settimane e le proprietà dell'estratto si conservarono. Però, l'estratto perde la sua forza con bolliture prolungate, ed è possibile distruggerlo completamente. Il colore dell'estratto è molto più scuro dopo che è stato bollito. Quando la soluzione filtrata viene evaporata fino ad essiccazione, il colore dell'estratto è quasi nero. La soluzione sterilizzata ha tutte le proprietà dell'estratto acquoso fresco. È stato conservato per più di un anno senza cambiamenti. Quando infettato, si deteriora altrettanto presto quanto la soluzione fresca.

Le mie osservazioni sull'uso dell'estratto nell'occhio sono state effettuate durante i passati due anni. Siccome questo suo uso è completamente nuovo, è necessario essere molto cauti. Da esso io non ho avuto alcun effetto sgradevole, e la mia sicurezza aumenta costantemente. È l'unico rimedio che io conosca essere puramente un astringente. È l'emostatico ideale. Agisce contraendo il muscolo delle piccole arterie fino a quando la sezione è occlusa e si forma un coagulo all'interno dell'arteria. I seguenti casi di disturbi oculari sono stati trattati con l'estratto:

Caso I – Un paziente fu trattato per congiuntivite catarrale acuta. L'estratto ebbe un marcato effetto nel diminuire la congestione oculare e palpebrale. L'occhio tornò sano in una settimana.

Non si può affermare positivamente che l'estratto sia curativo in ogni forma di congiuntivite. Poiché si tratta solo di un astringente, e non di un antisettico, teoricamente non può essere curativo nei disturbi infettivi delle palpebre. Ma, dopo aver visto l'insolito ed immediato beneficio che segue l'instillazione di solo poche gocce di soluzione, si deve credere che sia un rimedio di valore. Ai pazienti piace l'effetto rinfrescante delle gocce.

Caso II – Al dispensario fu trattata una grave congiuntivite flittenuolare. Il globo oculare era rosso, e non mostrava alcuna parte bianca della sclera. Dopo cinque giorni non c'era alcun cambiamento. Poche gocce dell'estratto sbiancarono subito il globo oculare. Due giorni dopo l'occhio era completamente sano. In questo caso l'estratto sembrò produrre un pronto e deciso beneficio. Il paziente fece anche altro trattamento.

L'estratto diede beneficio in una quantità di altri casi flittenuolari. Certamente non è curativo nelle infiammazioni flittenuolari.

Caso III – *Cheratite interstiziale*. – C'era così tanta congestione sulla parte più bassa della cornea che sembrava come se ci fosse sangue nella camera anteriore. L'atropina e l'acqua calda, con un trattamento costituzionale, non alleviarono la condizione dopo una settimana. Alcune gocce di estratto provocarono la scomparsa di tutti i vasi corneali. Un mese dopo non erano più tornati visibili.

In altri casi l'estratto fu anche benefico nel ridurre la congestione. Un altro trattamento era sempre necessario per portare alla guarigione.

Caso IV – *Glaucoma Secondario seguito a Estrazione di Cataratta*. – L'occhio era congestionato e molto dolorante. L'estratto sbiancò l'occhio, ed il paziente fu sollevato dal dolore per un breve tempo. L'estratto fu usato molte volte durante il giorno. Una operazione alla fine fermò il dolore. In questo caso la proprietà astringente dell'estratto fu benefica avendo alleviato

la congestione. La tensione non fu materialmente ridotta.

Caso V – *Irite ostinata a seguito di una "siringatura* – Dopo un trattamento di tre mesi con atropina ed acqua calda l'occhio era ancora rosso e dolorante. Poche gocce dell'estratto applicate ad intervalli di pochi minuti sbiancarono l'occhio e alleviarono il dolore. Non ci furono ricadute dopo un anno. In questo caso la proprietà astringente dell'estratto fu indubbiamente di beneficio. I casi di irite in generale sono indubbiamente beneficiati dall'estratto. Ma poiché l'estratto è solo un astringente, non può prendere il posto dell'atropina e dei rimedi costituzionali.

Caso VI – *Dacriocistite acuta benefciata dall'Estratto* – La palpebra inferiore era così gonfia vicino al puntino lacrimale che esso non poteva essere visto. Poche gocce di cocaina non alleviarono il gonfiore. L'estratto alleviò la congestione a tal punto che una piccola sonda fu passata attraverso il puntino nel sacco lacrimale e il sacco fu siringato. Quando il paziente fu rivisto due giorni dopo il gonfiore della palpebra inferiore non era ritornato.

Una grande quantità di casi di disturbi lacrimali sono stati trattati con l'estratto. È solo di beneficio per la diminuzione della congestione. Il dotto nasale si apre per la capacità dell'azione astringente dell'estratto.

L'estratto è stato di effettivo aiuto nella cura senza operazione di un numero di casi ostinati di disturbi lacrimali.

L'estratto fu di valore nelle operazioni sull'occhio nei seguenti casi:

Persone nervose. – Una operazione su alcune persone nervose è insoddisfacente, perché la cocaina non produce anestesia. Tali casi sono abbastanza comuni.

Una donna fu operata recentemente di tenotomia del retto inferiore. La cocaina non sbiancò la congiuntiva oculare, né dilatò la pupilla, né produsse anestesia dopo essere stata instillata frequentemente per un'ora. Poche gocce dell'estratto

sbiancarono la congiuntiva oculare, e la cocaina in cinque minuti dilatò la pupilla e produsse l'anestesia. L'operazione non causò dolore. La trazione del tendine del muscolo mediante un gancio non fu dolorosa. Ci fu pochissima emorragia. Una precedente operazione sullo stesso muscolo, usando solo cocaina, fu dolorosa, e ci fu una insolita quantità di emorragia. L'occhio sanguinava sei ore dopo. L'occhio rimase dolente per due giorni. L'uso dell'estratto in questo caso ebbe un esito felice avendo assicurato una operazione indolore senza emorragia e senza dolorosi postumi.

In un numero di altri e simili casi, l'estratto fu di effettivo aiuto. È bene ripetere che l'estratto non è un anestetico.

2. *Occhi infiammati.* – È difficile produrre anestesia da cocaina negli occhi che sono congestionati, per il motivo che la cocaina non viene assorbita o perché l'irritazione dei nervi resiste alla cocaina. L'estratto surrenale astringendo i capillari allieva la congestione, e può poi essere ottenuta l'anestesia completa con la cocaina.

Un occhio con un glaucoma infiammato fu operato in maniera indolore con l'uso contemporaneo dell'estratto e della cocaina. Prima dell'operazione l'uso della sola cocaina instillata ogni dieci minuti per un'ora non ebbe alcun effetto sulla congestione, il dolore o la tensione. Sembrava magico osservare l'occhio sbiancarsi dopo che l'estratto veniva instillato e il paziente veniva anche alleviato dal dolore. La tensione fu ridotta al minimo. L'operazione non diede alcun risultato, il dolore ritornò, e la condizione del paziente fu resa sopportabile mediante l'uso dell'estratto fino al sollievo dato da una successiva operazione.

3. *Occhi Congestionati dopo Recenti Operazioni.* – Dopo una tenotomia ci potrà essere così tanta congestione che la cocaina non produca anestesia. L'uso dell'estratto nell'occhio assicura l'anestesia da cocaina. Dopo l'estrazione

di cataratta ci potrà essere così tanta congestione che la cocaina non agisca bene. Potrà essere auspicabile fare una iridectomia per il prolasso dell'iride. In tali casi l'estratto viene indicato per ridurre sufficientemente la congestione in modo che la cocaina possa agire.

4. *Operazioni Prolungate.* Una operazione che richiede più di pochi minuti in alcuni casi diventa dolorosa, sebbene la cocaina potrà essere instillata frequentemente. L'avanzamento di un muscolo oculare è generalmente così doloroso che molti chirurghi sono costretti ad usare l'anestesia con l'etere. L'operazione potrà iniziare senza dolore. In seguito l'anestesia svanisce, specialmente se c'è una emorragia. L'estratto, quando instillato frequentemente, previene l'emorragia, e, per questa ragione, l'anestesia da cocaina viene prolungata indefinitamente. Nel momento in cui accade il sanguinamento, si nota molto presto ritornare la sensibilità dell'occhio. Una quantità di avanzamenti sono stati fatti senza dolore e quasi senza sanguinamenti mediante l'uso dell'estratto e della cocaina insieme. È una grande comodità essere in grado di lavorare con attenzione su alcuni di questi casi particolari, senza fretta; per operare e verificare immediatamente e operare ancora e verificare molte volte se necessario. La cocaina non è sempre sufficiente.

5. *Operazioni Sanguinose.* L'estratto previene l'emorragia per la sua proprietà di contrarre le piccole arterie. Se l'emorragia inizia, l'estratto non è molto efficace. È possibile eseguire una operazione quasi senza sangue sui muscoli oculari o sul sacco lacrimale instillando frequentemente l'estratto. Il seguente caso illustra il valore dell'estratto come emostatico:

Un uomo fu operato quattro volte durante gli ultimi tre mesi per stenosi dei dotti nasali. Dopo ogni operazione il paziente perdeva abbastanza sangue da saturare due o qualche

volta più asciugamani. L'emorragia era insolitamente copiosa. Le operazioni erano molto dolorose. Fu fatta una quinta operazione in cui venne utilizzato l'estratto insieme alla cocaina. Non ci fu alcuna sofferenza ed una emorragia molto piccola. L'asciugamani utilizzato aveva una macchia del diametro di un quarto di pollice.

Alcuni altri casi simili sono stati operati con successo. L'estratto non è un emostatico obiettabile. Esso non forma grumi di sangue come il ferro o irrita come fa il perossido di idrogeno. È meglio usare la soluzione sterilizzata, dato che è accaduta una infezione dall'estratto acquoso della ghiandola preparato fresco e dalla polvere essiccata. In alcuni casi l'estratto non riuscì a controllare l'emorragia e la causa del fallimento non fu evidente. In uno dei casi di fallimento, quattro precedenti operazioni erano state effettuate quasi senza sangue sui muscoli oculari con l'uso dell'estratto.

Infine, il fatto che l'estratto surrenale non sia una sostanza estranea all'economia umana potrà spiegare perché nei due anni durante i quali io l'ho usato, nessuno sgradevole effetto è stato prodotto con la sua instillazione nell'occhio. In conclusione, desidero ripetere che entro i limiti della sua sfera di azione non c'è assolutamente alcuna altra sostanza che può prendere il suo posto.

64 Est, 58^a Strada

[dal *New York Medical Journal*, 16 maggio 1896.]

Traduzione e reperimenti bibliografici a cura di Ezio Mascarin.