

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCVIII.

1901

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME X.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1901

quanto l'areometro emerge o s'immerge e così graduare il tubo o verificarne la graduazione.

I liquidi più convenienti per immergere il ludione sono quelli che non hanno tensione di vapore sensibile, come p. es. la nitrobenzina e la chinolina, ed è utile altresì che il loro coefficiente di dilatazione sia grande perchè così occorre un minor volume di vetro per ottenere la compensazione termica. Sarebbe possibile costruire un ludione di platino immerso nel mercurio, ma per l'equilibrio per ogni cm^3 d'aria occorrerebbero 36 gr. di platino ed inoltre occorrerebbe una bolla di vetro sottile di circa 20 cm^3 ripiena di mercurio per ottenere la compensazione termica.

Lo spazio concesso alla presente Nota non mi consente di descrivere le esperienze eseguite con questi barometri, le quali d'altronde non sono ultimate. Le esperienze più antiche che durano da parecchi mesi furono eseguite coi liquidi che avevo prima a mia disposizione, acqua, petrolio, xilolo ecc., che presentano molti inconvenienti, e con apparecchi imperfetti. Le esperienze eseguite con apparecchi più perfezionati e colla chinolina, durarono solo 15 giorni durante i quali la massa dell'aria del ludione rimase invariata.

Questi barometri saranno osservati dopo un intervallo di molti mesi, a temperatura costantemente molto diversa, e sarà possibile constatare se la variazione della quantità d'aria è sensibile.

Tuttavia una prova dell'esattezza del metodo risulta dalle determinazioni del valore assoluto della pressione eseguite determinando il peso apparente del ludione a due diverse profondità e che saranno descritte in una prossima Nota.

Patologia. — *L'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della malaria. Contributo allo studio delle perniciose* (1). V. Nota dei dott. D. LO MONACO e L. PANICHI, presentata dal Socio LUCIANI.

I trattatisti della malaria ammettono nell'uomo per lo meno tre specie di parassiti. Le prime due (quelle della terzana e quartana comune o primaverile) non danno mai forme d'infezione gravi, mentre la terza è straordinariamente virulenta, e può con abbastanza frequenza produrre il così detto « stato di perniciosità ». Per febbri perniciose infatti s'intendono quei casi d'infezione in cui un sintoma della più alta gravità domina tutti gli altri sintomi, e mette in pericolo la vita del paziente. Conseguentemente la classificazione delle febbri perniciose si basa in special modo sul sintoma culminante che si presenta nel decorso della malattia. Negli ospedali di Roma le perniciose più frequenti che si osservano sono quelle comatose, ma non di

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di fisiologia di Roma.

rado capitano anche casi di perniciose deliranti, convulsivanti, emiplegiche, algide, coleriformi, emorragiche, ecc.

La temperatura ora si mantiene sempre alta con scarse e piccole remittenze, ora è normale o inferiore alla normale, mentre contemporaneamente i sintomi della perniciosità, che si rendono evidenti sempre dopo uno o più accessi febbrili, continuano o si aggravano. In quanto poi all'esito dobbiamo notare che esso non sempre è letale; spesso infatti il coma o gli altri sintomi culminanti scompaiono, e l'ammalato s'avvia alla guarigione, sempre coadiuvata dalla somministrazione del rimedio specifico.

Particolarità degne di nota offre il modo col quale sono distribuiti nell'organismo i parassiti nei casi di perniciose. Se il preparato microscopico è stato fatto con sangue tratto dal dito, si riscontrano forme parassitarie della 1^a e della 2^a fase di sviluppo e quasi mai forme della 3^a fase o di segmentazione, e allora il reperto parassitario qualche volta è scarso o anche negativo, ma per lo più è straordinariamente abbondante. Risultati diversi si hanno invece quando il sangue proviene o dalla puntura della milza praticata in vivo, o *post mortem* dagli organi (milza, midolla delle ossa, cervello). In questi preparati sorprende il numero grandissimo di globuli parassitiferi che si rinvencono, contenenti forme di tutte le fasi di sviluppo, ma specialmente della terza fase o di segmentazione.

Con l'esame del sangue negli organi, scompare quindi la contraddizione trovata spesso in vita tra il numero delle forme parassitarie e la gravità della malattia (Bignami). Da tutti, oramai, infatti, è ammesso che nei morti di perniciose il numero complessivo dei parassiti nell'organismo è straordinariamente più grande di quello che si può calcolare nei malati di terzana estiva con decorrenza benigna. Pare quindi che mentre nei casi lievi esistono nell'organismo degli ostacoli contro la proliferazione e l'aumento del numero dei parassiti, nelle perniciose invece questi si moltiplicano e si ammassano negli organi, producendo anche lesioni meccaniche.

Se dal lato clinico gli studi sulle febbri gravi sono molto progrediti, perchè basati su fatti ed osservazioni esattamente controllati, una grande disparità di opinioni regna sul modo con cui si cerca di interpretare la patogenesi del così detto « stato di perniciosità ».

Baccelli ritiene « che a Roma le febbri in estate assumono maggior gravità forse perchè i parassiti malarici in determinate condizioni autoctone anche d'inverno e di primavera possono assumere maggior virulenza, la quale può essere additata, ma non provata dal solo argomento morfologico del parassita. Egli nota che il parassita malarico produce un'emodiscrasia morfologica, che consiste nella distruzione degli eritrociti per la presenza del parassita che vive a spese di essi e che porta all'ipoglobulia e all'anemia; e un'emodiscrasia chimica causata dallo spandersi nel plasma delle spore e dei loro prodotti tossici e che colpisce il sistema nervoso ».

Golgi ammette con Baccelli che la nosogenia della malaria è essenzialmente e unicamente di natura chimica, ma dal fatto che spesso nei perniciosi la chinina non riesce nè ad impedire l'accesso, nè a far argine alla nuova invasione di parassiti giovani, egli inclina ad ammettere una possibile esistenza di altre speciali condizioni, forse in parte anatomiche (sviluppo dei parassiti nei leucociti e negli elementi dei tessuti), che finora si sono sottratte alle nostre indagini, e per le quali i parassiti delle febbri estive per avventura si trovino più o meno al coperto dall'azione dello specifico farmaco antimalarico.

Marchiafava e Bignami spiegano il carattere pernicioso con le proprietà biologiche dei parassiti delle febbri estive, e tra queste proprietà mettono in prima linea la maggiore attività di proliferazione e la grande tossicità di essi. La prima proprietà si può dedurre dall'enorme numero di globuli rossi parassitiferi che si trovano nei capillari di alcuni organi, la seconda del modo come gli eritrociti vengono nelle febbri estive rapidamente alterati. Anche questi autori ammettono una tossina che si mette in circolo nell'atto della segmentazione dei parassiti e che causa la febbre e le alterazioni nei tessuti degli organi. Il coma però che così frequentemente si presenta nelle perniciose è, secondo loro, dipendente dalla maggiore resistenza alla circolazione che presentano i globuli rossi parassitiferi invece di quelli normali, per la qual ragione, rallentandosi il circolo nei vasi capillari, essi sono origine di stasi la quale produrrebbe aumento nella tensione cerebrale, iperemia della sostanza grigia, apoplezie capillari, ecc. ecc. Sostengono così per la spiegazione dei sintomi nervosi una teoria meccanica respingendo quella tossica, pur non negando nei parassiti la proprietà della produzione di sostanze virulenti.

Anche noi abbiamo voluto affrontare quest'ardua questione, usufruendo del fenomeno che presentano in vitro i parassiti malarici: quello cioè di distaccarsi dal globulo rosso quando vengono in contatto con soluzioni di chinina di concentrazione idonea allo scopo.

Nella terza e quarta nota dimostrammo che, qualora si voglia assistere al fenomeno su descritto, adoperando i parassiti delle febbri estivo-autunnali, occorre concentrare o diluire le soluzioni di chinina a seconda che si agisca su quelli della prima o della seconda fase di sviluppo, e a seconda del periodo del ciclo febbrile in cui essi vengono presi in esame. Mentre il grado di resistenza alla chinina dei parassiti appartenenti alla prima fase di sviluppo è altissimo in tutto il decorso dell'infezione, e corrisponde, secondo i nostri calcoli approssimativi, all'azione che eserciterebbero gr. 12-15 di chinina circolanti nel sangue; le altre forme parassitarie dentro le quali si osservano granuli di pigmento riuniti delle volte in piccole masse alla periferia e talora al centro (2^a fase di sviluppo) hanno una resistenza alla chinina variabile: alta cioè durante l'apiressia, e talmente bassa du-

rante l'accesso febbrile da potere essere combattuta con dosi medicinali di chinina.

Questi fenomeni vanno d'accordo con le leggi cliniche le quali ci insegnano che mai si riesce con una sola dose di chinina a troncare le febbri estivo-autunnali. Occorre sempre che l'alcaloide venga generosamente per più giorni continui somministrato, perchè se ne abbiano dei vantaggi. Con la prima dose infatti, secondo le nostre ricerche, si mettono fuori combattimento le forme della seconda fase, impedendo così che passino alla terza fase o fase di segmentazione; e con il ripetere della dose nei giorni susseguenti si ucidono le altre che, a causa della loro grande resistenza, avevano potuto eludere l'azione dell'agente specifico. Notammo poi in fine della pubblicazione sopra citata che in un caso nel quale si era ritardata la somministrazione della chinina, in coincidenza con il sopravvenire dei sintomi perniciosi, durante il quale stadio la temperatura rimase sempre alta, le forme parassitarie della seconda fase di sviluppo non si staccavano dal globulo rosso se non adoperando soluzioni di bisolfato di chinina all'1 per 200.

Questo medesimo fenomeno abbiamo riscontrato nei parassiti di perniciosi che nella passata stagione estiva si sono presentati in non lieve numero nell'Ospedale di S. Spirito di Roma. Questi ammalati gravi di malaria da noi presi in esame, in base ai risultati che abbiamo ottenuto, seguendo in essi a brevi intervalli la resistenza dei parassiti alla chinina, si possono dividere in due classi. Nella prima comprendiamo quei casi in cui l'esito fu letale, quantunque gli ammalati abbiano ricevuto dosi considerevoli di chinina. In essi si osservava costantemente che i parassiti sia della 1^a che della 2^a fase di sviluppo, sino al sopravvenire della morte, presentavano il grado massimo, già notato, di resistenza alla chinina. Negli altri perniciosi invece la resistenza dei parassiti alla chinina rimaneva alta solamente finchè i sintomi gravi non sparivano; si abbassava cioè appena lo stato generale dell'ammalato migliorava. Delle volte anzi il grado di resistenza dei parassiti alla chinina cominciava a dare valori più bassi, molte ore prima che i sintomi gravi si affievolissero. Siamo così talora riusciti a fare una prognosi fausta, quando ancora nessun sintoma clinico permetteva di farla.

Nei casi di perniciosi i medici non risparmiano la chinina. Questa buona norma clinica da noi è stata sempre rispettata; rammentiamo anzi che in un caso di pernicioso gravissimo finito poi con la guarigione, abbiamo somministrato in 48 ore 12 grammi di chinina quasi tutti per iniezione sottocutanea, senza riscontrare in quell'ammalato alcun sintomo di avvelenamento. Può darsi che nei perniciosi esista una maggiore tolleranza alla chinina che non negli altri malarici con infezione più lieve o negli individui normali; ma dall'unica esperienza riportata non ci crediamo autorizzati a consigliare in casi gravi simili dosi di alcaloide. Certamente se queste si potessero spingere impunemente sino a 10-12 gr. al giorno, noi dovremmo sempre

ottenere la guarigione dei malarici, anche nei casi in cui i parassiti non cambiano mai la loro virulenza. Si avrebbe così la conferma di quanto abbiamo già osservato nella terzana primaverile, dove si riesce a produrre la guarigione dando la chinina quando i parassiti hanno la massima virulenza, e della teoria la quale sostiene che l'azione della chinina si esplica direttamente sui parassiti, impedendo il loro ulteriore sviluppo; sia uccidendoli, secondo le nostre ricerche, mentre sono attaccati al globulo rosso (quando la quantità di alcaloide che agisce è forte), sia liberandoli dall'eritrocito e facendoli cadere nel plasma dove pare finiscono con l'essere inglobati dai fagociti (quando la quantità di alcaloide è meno forte).

Come, quando trattammo delle febbri estivo-autunnali e delle febbri primaverili, si ammise che il diminuire della resistenza dei parassiti all'azione della chinina durante lo stato pirettico, ci rivelava la produzione e la presenza nell'organismo di sostanze antiparassitarie, così l'aver trovata sempre alta la resistenza dei parassiti alla chinina nei perniciosi, c'induce a ritenere che in questi, cioè nel grado più grave dell'infezione malarica, le sostanze antiparassitarie o sono scarse e quindi non dimostrabili col nostro metodo di ricerca, o la loro produzione si è arrestata.

Dai risultati ottenuti con queste e con le antecedenti ricerche, l'interpretazione delle particolarità del decorso evolutivo della malaria e delle malattie d'infezione in genere riceve nuova luce?

Le leggi che governano le reazioni morbose nelle malattie infettive oscurano sempre e notevolmente la semplicità apparente delle leggi etiologiche, poichè le cause che intervengono per imprimere alla malattia d'infezione una fisionomia tanto variabile, sono molteplici. *Accrescimento, diminuzione, modificazione della virulenza*: ecco la formola usuale che si applica per spiegare il diverso andamento negli ammalati di una stessa malattia infettiva, quando in essi non possono mettersi in considerazione altri fattori, come p. es. l'influenza dell'età, delle malattie precedenti, dell'alimentazione ecc. Come non tutti gl'individui che prendono una medesima infezione sono condannati a morire, così pure avviene sperimentalmente quando a una gran quantità di animali s'inietta una cultura di batteri patogeni. Si osserverà in questo caso che qualcuno di essi, senza alcuna causa apprezzabile, supera l'infezione o addirittura non mostra di essere stato danneggiato.

Siamo così ancora in presenza di una serie di problemi che non sono vicini ad essere risolti. Pur nondimeno, quantunque in un individuo che ha contratta un'infezione, non si possa in alcun modo seguire passo per passo la lotta che il bacillo ingaggia con l'organismo che ha attaccato, dallo studio delle malattie prodotte sperimentalmente negli animali e dall'osservazione del modo con cui si sviluppano le culture degli agenti patogeni, è stata costruita la dottrina colla quale s'interpretano i fenomeni dei vari periodi dell'infezione.

Si ammette che se il virus è scarso in quantità, se i microbi sono poco numerosi, essi periscono nella lotta che devono sostenere per attecchire nell'organismo invasore. Lo stesso accade se gli umori normali dell'organismo hanno proprietà virulenti contro la specie di microbi che sono riusciti ad entrare nei tessuti dell'individuo. Si ammette che se invece questo potere virulento è moderato, i parassiti lottano ma spariscono in parte, mentre gli altri sopravvissuti possono continuare a svilupparsi e a produrre disordini morbosi, quando il numero di essi è diventato sufficiente. Si ammette che in questo periodo latente o d'incubazione, corrisponde, come Massart e Bordet credono, un combattimento tra i microbi e i fagociti. Si ammette in fine che continuando e la loro pullulazione e il loro funzionamento, i microbi rendono l'intossicazione o l'infezione progressivamente più intensa, fino all'ora in cui la morte sopravviene a dispetto degli sforzi tentati dall'organismo per evitare questo disastro.

A questo quadro legato insieme in molte sue parti da semplici ipotesi e ragionamenti e mai da osservazioni direttamente eseguite sugli agenti morbigeni degli ammalati, noi ne faremo seguire un altro costruito sull'osservazione che giorno per giorno, ora per ora, mercè il nostro metodo di ricerca, ci mostra in tutte le sue fasi la lotta che i parassiti della malaria (agenti patogeni di questa malattia i quali pur non appartenendo alla classe dei batteri delle comuni malattie infettive, hanno con essi molti punti di contatto), ingaggiano con l'organismo umano.

Nella malaria l'agente patogeno è un emosporidio (sottordine della classe dei protozoi), il quale entra, secondo le nuove ricerche sull'etiologia di questa malattia, nell'organismo umano per mezzo delle punture di speciali zanzare dette anofeli.

Ciò è stato in modo evidente provato con esperienze eseguite da Grassi, Bignami e Bastianelli, i quali facendo pungere uomini sani, che mai avevano sofferto di malaria, da anofeli infetti, hanno osservato in questi individui, dopo 12-19 giorni in media, l'elevazione febbrile e la presenza dei parassiti nel sangue. Da queste esperienze si deduce che nella malaria, come in tutte le malattie infettive, vi ha uno stadio d'incubazione di una durata quasi eguale a quella che si osserva negli altri casi di malaria artificiale, ottenuta con iniezione di sangue preso da un individuo affetto da infezione palustre a un altro individuo sano. Però durante l'incubazione, cioè durante il periodo che va dall'iniezione del sangue malarico o dalla puntura degli anofeli infetti alla seconda o terza elevazione febbrile, non si rinvencono nel sangue dell'individuo infettato i parassiti. L'unico sintoma, che ci dà indizio dello svolgersi dell'infezione, è la *nuova proprietà* che acquista il siero dell'individuo, che ha ricevuto l'iniezione di sangue malarico, di *agglutinare* i globuli rossi dell'uomo normale. Questo nuovo fenomeno, da noi descritto in un'altra Nota, si ottiene sempre in modo evidente, sia facendo

i preparati microscopici per schiacciamento, sia facendoli in goccia pendente. Esso comincia dopo pochi giorni dall'iniezione del sangue malarico, e la capacità agglutinante aumenta mano mano, finchè raggiunge un massimo con lo scoppiare della febbre e con la comparsa dei parassiti. L'assenza però dei parassiti nel sangue c'impedisce di dimostrare in che modo e dove, durante l'incubazione, essi trovano il terreno adatto alla loro moltiplicazione, se e come l'organismo li combatte. Certo si è, che in questa lotta vince sempre il parassita, poichè mai finora sono stati notati casi in cui l'inoculazione artificiale del virus malarico non abbia prodotta l'infezione. D'altra parte sono state raccolte da Celli le storie di individui assolutamente immuni dalla malaria, ad onta che essi vivano da anni in siti fortemente infetti senza riguardi, faticino enormemente, mangino male, dormano spesso in palude all'aperto e in modo da essere punti continuamente dalle zanzare. Se però questi fortunati individui possano superare impunemente l'iniezione di sangue malarico, ciò che dimostrerebbe in modo evidente la loro immunità naturale, noi non sappiamo.

Appena in un caso di malaria artificiale il reperto parassitario del sangue diventa positivo, saggiando la resistenza degli emosporidi alla chinina, noi ne deduciamo il loro grado di virulenza, e possiamo seguire le fasi di questa durante il decorso della malattia. Osserveremo allora che la virulenza dei parassiti non aumenta coll'inoltrarsi dell'infezione; essa invece si trova già alla sua massima altezza, la quale può essere mantenuta a quel livello per parecchio tempo, ma mai superata. Se poi la virulenza dei parassiti si mette in rapporto con i vari tipi febbrili della malaria a cui corrispondono differenti specie di parassiti, dobbiamo dedurre la seguente legge che la virulenza di questi è relativamente bassa nella terzana primaverile, più alta nella quartana primaverile e più alta ancora nelle febbri estivo-autunnali.

L'organismo durante l'infezione non resta inerte, ma lotta energicamente contro i parassiti, e di questa lotta abbiamo la prova evidente nella variabile virulenza che essi presentano durante il ciclo febbrile. Sono le sostanze antiparassitarie le quali, messe in circolo dall'organismo durante l'accesso febbrile, che riescono ad attenuare la virulenza degli agenti patogeni, e con molta probabilità ne impediscono in parte la proliferazione.

Difficile sarebbe per ora poter dare la spiegazione del meccanismo d'azione delle sostanze antiparassitarie. Agiscono esse solo contro i parassiti, o contro questi e contro sostanze di azione opposta contemporaneamente circolanti nel sangue?

Modificando convenientemente il nostro metodo di ricerca, noi istituiremo delle esperienze allo scopo di dimostrare se, oltre alle sostanze antiparassitarie nella infezione malarica, avvenga anche produzione di sostanze tossiche. Solo nel caso che queste esperienze riuscissero affermative, si potrebbe ammettere che le sostanze antiparassitarie si rendono evidenti durante

l'accesso febbrile, perchè in quel periodo ne circolano in maggiore quantità, mentre nell'apiressia sarebbero in prevalenza le sostanze di azione opposta.

I malarici con o senza l'aiuto del rimedio specifico possono guarire. In questi casi la virulenza dei parassiti tanto nell'accesso febbrile che nello stato apirettico va mano mano diminuendo; la qual cosa indica una maggiore produzione di sostanze antiparassitarie che porta come conseguenza una maggiore attenuazione dei parassiti. Non si riesce però a seguire le ultimissime fasi della virulenza dei parassiti; perchè questi negli ultimi accessi febbrili diminuiscono in tal misura, che riesce difficile trovarne nei preparati microscopici.

Ci resta ora ad esaminare il caso in cui l'infezione, pur essendo combattuta dal rimedio specifico, finisce con la morte dell'individuo. Come abbiamo detto, ciò si avvera nei perniciosi dove insieme all'insorgere dei sintomi gravi, si osserva che la virulenza dei parassiti si mantiene sempre alta, senza presentare le oscillazioni già notate nei casi benigni, a causa dell'assenza di produzione di sostanze antiparassitarie che alla loro volta portano come conseguenza la libera proliferazione degli agenti patogeni. Pare quindi che l'organismo in questo caso più non reagisca; esso è rimasto vinto nella lotta che sosteneva contro i parassiti.

Dobbiamo però ritenerlo in quel periodo assolutamente passivo, e spiegare il suo annientamento con le azioni meccaniche che i numerosi parassiti possono produrre nei vari organi, od oltre a queste cause deleterie dobbiamo aggiungere l'influenza di sostanze tossiche che nello stadio pernicioso si trovano in prevalenza? Come si è detto, su questa quistione non possediamo dati sperimentali; ma, dal fatto osservato che i sintomi perniciosi dopo un periodo più o meno lungo possono scomparire, e i parassiti diminuire di numero e di virulenza, ci pare più verosimile l'ammettere che la presenza e la produzione di sostanze antiparassitarie sia continua, e che solo in date circostanze esse non si trovino in tale quantità da neutralizzare quelle di azione opposta. È in base ai vari accidenti della lotta tra sostanze tossiche e antitossiche che il variabile decorso della malaria, e crediamo anche di tutte le altre infezioni microbiche, può trovare la sua spiegazione. Riteniamo infatti che le remittenze febbrili più o meno accentuate che si notano quasi sempre nelle infezioni microbiche, siano indice della lotta continua che avviene tra l'agente patogeno e l'organismo o, per meglio dire, tra le sostanze prodotte dal primo e quelle prodotte dall'altro. Ulteriori studi sulle sostanze antiparassitarie ci permetteranno forse di ritornare su questo argomento.