

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCVIII.

1901

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME X.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1901

come modifica le sostanze del chimo intestinale, così esercita pure un'azione notevole sul protoplasma delle cellule dei villi. E forse in questi casi, venendo assorbita la secrezione dall'ospitatore, si hanno i particolari disturbi prodotti dalla presenza dei Cestodi nel corpo dell'uomo e degli animali.

Patologia. — *L'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della malaria.* Nota VII dei dottori D. LO MONACO e L. PANICHI, presentata dal Socio LUCIANI.

Avendo nella nota precedente dimostrato che l'acqua distillata non ha mai prodotto la separazione del parassita dall'eritrocito, ciò che può facilmente anche osservarsi esaminando il sangue malarico ottenuto per salasso e disciolto nell'acqua distillata, ne dobbiamo dedurre che l'azione della chinina sul parassita malarico dedotta con l'adoperare le soluzioni di questo alcaloide, non è dovuta al solvente, ma alla sostanza in esso disciolta, cioè alla chinina, la quale in contatto col parassita produce tutta quella serie di fenomeni che già abbiamo descritto.

Si potrebbe però pensare, e così credono Bignami e Capogrossi, che l'azione della chinina in vitro non corrisponda a quella che questo alcaloide produce nel torrente circolatorio. Lo Monaco e Panichi, dicono i nostri contraddittori, adoperano soluzioni chinizzate contenenti poco cloruro sodico, mentre quando si somministra la chinina a un malarico, essa passa in circolo dove deve agire in presenza di un liquido la cui concentrazione è uguale a quella di una soluzione 0,90 % di cloruro sodico. In verità difficile ci riesce *a priori* il comprendere, perchè la soluzione da noi adoperata, la quale non permette la diffusione dell'emoglobina dei globuli rossi contenuti nel preparato, debba essere dichiarata ipotonica. Se Bignami e Capogrossi si fossero presa la pena di determinare contemporaneamente tanto in tubi d'assaggio che sotto il vetrino coprogetti, l'isotonia dei globuli rossi, si sarebbero subito accorti che in questo ultimo caso, depositando cioè la goccia di soluzione clorurata al margine del vetrino coprogetti di un preparato di sangue, si raggiunge l'isotonia quando la goccia depositata appartiene alla soluzione di cloruro sodico che contiene 0,36-0,38 % di questo sale, mentre nella serie delle provette, come tutti sanno, i globuli rossi cominciano a trovarsi, lasciando il liquido soprastante del tutto incolore, nel fondo di quella provetta che contiene la soluzione 0,60 % di cloruro sodico. Continuando a intervalli e per più ore l'osservazione microscopica del preparato trattato con la goccia di soluzione 0,38 %, i globuli si ritrovano sempre normali e di volume costante, mentre se contemporaneamente al primo preparato se ne è fatto un altro, sui globuli del quale ha agito una goccia di soluzione 0,90 %, dopo qualche ora questi, dal loro evidente raggrinzamento, mostreranno che la soluzione ado-

perata era per loro fortemente ipertonica. — Evidentemente le condizioni in cui si trovano i globuli rossi disposti nel preparato in unico strato e difesi, anche quando si muovono, per la massima parte delle loro superficie esterne, dalle pareti dei vetrini che li racchiudono, devono rinforzare la loro resistenza agli agenti che tendono ad alterarli. — Nè l'ammettere come isotonica per i globuli del preparato microscopico la soluzione 0,38 % di cloruro sodico, o per meglio dire il miscuglio di questa soluzione e del plasma che è rimasto tra i due vetrini, deve recar meraviglia, poichè è noto che il tasso della soluzione di cloruro sodico isotonica al plasma sanguigno ha variato sempre col variare dei metodi di ricerca per l'isotonia. Mentre, infatti, prima per soluzione isotonica al plasma sanguigno si riteneva quella la cui concentrazione era uguale a 0,75 % di cloruro sodico, ora alcuni, basandosi sui risultati ottenuti con la crioscopia, adoperano come isotonica la soluzione 0,92 %, e altri quella di 0,82 % trovata col metodo degli ematocriti.

Da queste esperienze risulta evidente che le soluzioni clorurate e chinizzate da noi adoperate per studiare l'azione della chinina sul parassita malarico, erano appunto quelle che contenevano per lo meno il 0,38 % di cloruro sodico, o quantità ancora un po' maggiori di questo sale. Con queste soluzioni convenientemente chinizzate si possono osservare tutte le fasi dell'azione della chinina sul parassita, senza che esse esercitino alcuna influenza sugli altri globuli rossi del preparato; e se ciò avviene in vitro, non c'è ragione che non debba ripetersi nel torrente circolatorio.

È vero che Laveran, Marchiafava e Celli, Baccelli, Mannaberg ecc. hanno visto che i parassiti, dopo la somministrazione della chinina, si ritrovano nel sangue aderenti ai globuli rossi e immobili, ma è altresì vero che Laveran, Baccelli, Rosin, Mannaberg e altri hanno notato che i parassiti dopo la somministrazione della chinina si muovono qualche volta anche più vivacemente di quelli non chinizzati. Se poi questi autori non hanno osservato che la prima fase di eccitazione e la terza fase di paralisi, e mai la seconda fase del distacco del parassita, quantunque Mannaberg noti che la più forte azione della chinina consiste nella distruzione dei parassiti, i cui residui liberi si trovano nel plasma; ciò deve dipendere, sia perchè difficilmente si riesce, somministrando la chinina, ad indovinare quella tale dose che in circolo produca la sola seconda fase di azione del farmaco specifico, sia perchè nessuno finora si è mai preoccupato di ricercare se le forme libere parassitarie aumentano dopo l'azione dell'alcaloide specifico.

L'assenza di questa osservazione non autorizza però i nostri contraddittori a sostenere che in vivo non avviene il distacco del parassita. Per dimostrare ciò, occorre fare delle esperienze, servendosi di un metodo di ricerca adatto, per non cadere in errori di apprezzamento. Nei parassiti di sangue di un quaternario, noi abbiamo contato le forme libere parassitarie prima e dopo la somministrazione della chinina nel seguente modo: Ciascuna osser-

vazione durava sempre 10 minuti, e il preparato si faceva scorrere sotto il microscopio prima lungo le linee diagonali del vetrino coprogetti e poi lungo i quattro lati di esso. Mettendosi così sempre nelle medesime condizioni di esperimento, finchè l'ammalato non prese la chinina, si ritrovarono poche (3-4-5) forme libere, mentre nelle ore successive alla somministrazione di un gr. di chinina, se ne potevano in ciascuna osservazione contare dieci, venti e anche trenta. — D'altra parte si ammette ⁽¹⁾ che la morte del parassita si debba ritenere legata col fatto che questo diviene libero pel plasma, e non si capisce perchè alla chinina, veleno specifico del parassita della malaria, debbasi *a priori* negare un comportamento simile.

Ma se è difficile assistere, dopo la somministrazione della chinina, al distacco del parassita, o farsi il concetto, esaminando pochi campi microscopici, della presenza di un maggior numero di forme libere; non lo è altrettanto, sciogliendo direttamente la chinina nel sangue malarico. Questo esperimento è stato eseguito prima da Bignami e Capogrossi, e poi ripetuto da noi con leggieri modificazioni. Se, dicono Bignami e Capogrossi, *si fanno preparati, aggiungendo piccolissime quantità di sali di chinina direttamente nel plasma senza alcun solvente, il parassita diventa immobile, ma di regola non fuoriesce*. Quest'ultima espressione noi interpretiamo nel senso che Bignami e Capogrossi hanno qualche volta in quelle condizioni, assistito al distacco del parassita; dimodochè la rarità dell'osservazione se da una parte si spiega con ciò che abbiamo già detto, dall'altra distrugge tutte le obiezioni dei nostri contraddittori. Noi, invece di aggiungere la chinina direttamente alla goccia di sangue che serve per fare il preparato, abbiamo fatto cadere una goccia di soluzione 1:15 di bicloruro di chinina in una provetta contenente venti gocce di sangue di un quartanario doppio ricco di parassiti. Dopo trenta minuti osservando più preparati di questo sangue, abbiamo notato che le forme piccole della quartana, che sono resistentissime alla chinina, erano tutte libere nel plasma, mentre le forme più sviluppate si trovarono contratte e sempre aderenti ai globuli rossi. Vogliamo sperare che per questa esperienza la quale venne più volte ripetuta, l'obiezione dell'ipotonìa ci venga risparmiata; e crediamo di avere esaurientemente dimostrato che la chinina in circolo presenta tutte le fasi della sua azione, nella medesima maniera come sono state da noi descritte sperimentando in vitro.

Ci resta ora da esaminare perchè, depositando sul margine del vetrino coprogetti del preparato di sangue malarico una goccia di soluzione di cloruro sodico di concentrazione superiore a quella che noi in queste condizioni riteniamo come isotonica, i parassiti diventano immobili, anche quando questa soluzione contenga un per cento di chinina che sciolto in acqua distillata o in soluzione 0,38 % di cloruro sodico produce su altra eguale forma parassitaria

(1) Bastianelli, *Sull'infezione malarica primaverile*. Riforma Medica, 1890.

il fenomeno del distacco. Evidentemente il sale ha un'azione velenosa sul protoplasma dei parassiti, come lo ha sulle amebe di acqua dolce (Lauder-Brunton). È noto che in piccolissime quantità, in soluzione dell'1% versata lentamente, questo sale dapprima ravviva i movimenti protoplasmatici delle amebe di acqua dolce, poi cagiona subitanea contrazione tetanica con espulsione dell'alimento, se ne conteneva, e talvolta anche del nucleo. Aggiungendo acqua che diluisca il miscuglio, le amebe possono riprendere i movimenti. Son note anche le esperienze di Marchiafava e Celli, di Laveran ecc., i quali trattando il parassita malarico con soluzioni 0,50-0,75% di cloruro sodico, aggiunte al preparato di sangue malarico, hanno visto i parassiti diventare immobili. Si dice ⁽¹⁾ che leggiere febbri di malaria sieno state guarite dopo ingestione di forti quantità di sale. Tutti questi fatti mostrano che il cloruro sodico maschera l'azione della chinina sul parassita, e ci rende evidente la causa perchè *in vitro* finora non era stata dimostrata l'azione della chinina sul parassita; riuscendo le soluzioni adoperate a tale scopo, ipertoniche e quindi velenose per il parassita. Come prova di quanto abbiamo detto, ci si permetta di riferire un'ultima esperienza. Se a un tubo d'assaggio contenente pochi centimetri cubici di sangue malarico, si aggiunge un'eguale quantità di soluzione di cloruro sodico 5%, dopo più giorni si vedrà che mentre nel tubo di controllo tutte le forme parassitarie si sono rese libere, nell'altro invece dopo otto giorni, tutti i parassiti si ritrovano sempre aderenti ai globuli rossi raggrinzati e più colorati di quelli normali. — Ciò mostra quanta influenza esercita il cloruro sodico sul parassita malarico.

Il resoconto della comunicazione di Bignami e Capogrossi finisce con l'annunziare che *dal meccanismo secondo il quale avviene il fenomeno, si può ricavare un nuovo argomento in favore del concetto che la sede del parassita sia endoglobulare*. Noi nelle precedenti note abbiamo sostenuto la tesi contraria, e vorremmo rispondere anche a questa obiezione, se dal resoconto della comunicazione fossimo riusciti a capire quale è questo nuovo argomento. Aspetteremo quindi la pubblicazione del lavoro; e uno di noi che ha già studiato questa questione in special modo, valuterà i nuovi argomenti di Bignami e Capogrossi ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Binz, Deut. Medic. Wochens, 1894, n. 6.

⁽²⁾ Quando questa nota era pronta per la pubblicazione ci è stato inviato l'estratto del lavoro del dott. Capogrossi, il quale non aggiungendo nulla di nuovo a quanto era stato comunicato dal prof. Bignami, non ci obbliga a ritornare sull'argomento.

Solamente notiamo che l'A. spiega la separazione del parassita dal globulo rosso, con il *disequilibrio della pressione osmotica* stabilitosi tra l'eritrocito parassitifero e il liquido ipotonico che lo circonda. *Si può ammettere*, aggiunge il dott. Capogrossi, *che mentre l'emoglobina si discioglie, lo stroma imbevendosi di liquido e facendosi sferico, spinga fuori il parassita*.

Ma siccome il distacco del parassita dal globulo rosso per azione dell'acqua distillata o delle soluzioni di chinina, per l'A. avviene *ora sì, ora no*, così egli ricorre a un'altra