

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCLXXXIX.

1892

SERIE QUINTA

RENDICONTI

PUBBLICATI PER CURA DEI SEGRETARI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME I.

1° SEMESTRE



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1892

diametro minore. A poca distanza da questa carena partono e scendono — leggieri, lievemente tortuose, a quando a quando interrotte e talvolta forcute — numerose strioline raggriate, che giungono fino alla base delle piastre. La superficie in discorso, specie nel tratto di mezzo, si mostra inoltre finamente punteggiata. Queste due piastre, che son le maggiori, sono fiancheggiate da altre, molto più piccole e assai meno rilevate. Da un lato ve n'ha quattro, pochissimo conservate; dall'altro, otto, disposte in due serie: tre, che sembrano intere, nella serie interna; cinque, spezzate esternamente, nell'altra. Delle tre interne, le due laterali sono lunghe undici millimetri e larghe sette, mentre quella mediana ha la lunghezza di nove e la larghezza di cinque. Tutte, poi, presentano la superficie percorsa da strie irregolari e da piccoli pori. Esse sono fissate tra loro per mezzo di suture, come nelle testuggini.

• Come ho detto prima, questo avanzo risponde quasi perfettamente al genere *Psephoderma* ed in modo speciale a *Ps. alpinum*, al quale lo riferirei con assoluta certezza, se potessi istituire un minuzioso confronto fra esso e gli esemplari illustrati dal Meyer e dal Curioni. Disgraziatamente, il frammento, troppo piccolo, non mi permette di rilevare con esattezza i caratteri e le dimensioni delle piastrelle che fiancheggiano le due placche mediane. Ritengo tuttavia molto probabile che si tratti della medesima specie.

• Dogna.

• Per quanto scarsi, i fossili descritti in questa Nota, mentre riconfermano le risultanze cronologiche ottenute dallo studio degl'invertebrati, offrono una nuova prova delle affinità organiche esistenti tra il *Keuper* ed il *retico* e dimostrano in pari tempo, ancora una volta, gli strettissimi rapporti paleontologici che legano il piano *carnico* ed il *franconiano*, avvalorando l'opinione, già espressa da qualche autore, intorno alla corrispondenza fra il piano *norico* del Mojsisovics ed il *Muschelkalk* •.

Patologia. — *Sul modo di guarire negli animali la rabbia sviluppata* (1). Nota del Corrispondente prof. GUIDO TIZZONI e del dott. EUGENIO CENTANNI.

• La guarigione della rabbia sviluppata è uno dei più grandi problemi d'interesse umanitario e scientifico, che attende ancora di esser risolto. Quantunque il metodo Pasteur rappresenti un incalcolabile progresso nel trattamento di questa malattia, pure è ben noto che esso è semplicemente preservativo, e una volta la rabbia manifestatasi, noi siamo condannati ad assistere inermi al suo decorso micidiale.

• Ora, volendo noi studiare l'accennata questione della guarigione della

(1) Lavoro eseguito nel Laboratorio di Patologia generale di Bologna diretto dal prof. G. Tizzoni.

rabbia sviluppata, abbiamo ritenuto indispensabile risolvere dapprima tale questione dal lato sperimentale, come furono per mezzo dell'esperimento acquistate le principali conoscenze che si hanno oggi su questa malattia e tutte le applicazioni pratiche che se ne poterono dedurre, convinti d'altronde che senza questa solida base rimarrebbe opera vana qualunque tentativo di cura praticato direttamente sull'uomo.

• Uno di noi in un precedente lavoro ⁽¹⁾ aveva già cercato di determinare se erano applicabili anche alla rabbia i nuovi criteri scientifici sulla terapia delle malattie d'infezione, e da una lunga e paziente serie di ricerche era risultato: 1° *che il siero di sangue di animale immune vale a preservare dalla rabbia, tanto se adoperato prima dell'infezione, quanto se dopo di essa, con un intervallo di tempo che in quelle ricerche arrivava ad un massimo di 48 ore*; 2° *che il modo di agire del siero di sangue era quello di un vero disinfettante interno, valendo realmente ad operare la distruzione del virus deposto entro l'organismo.*

• Questi risultati per altro, se permettevano di risolvere affermativamente il quesito dell'analogia fra la cura applicata con successo per altre malattie infettive e quella della rabbia, e se rivelavano un nuovo mezzo capace di agire efficacemente sopra animali così sensibili alla malattia come sono i conigli, sia applicato prima, sia poco dopo l'infezione, tuttavia, bisognava convenirne, non facevano dal punto di vista pratico un passo più in là di dove giunge ancora il metodo Pasteur, e lasciavano del tutto intatta la questione più ardua, sul valore, cioè, del nuovo agente quando la malattia avesse largamente invaso l'organismo e messo in scena il quadro sintomatico caratteristico.

• Proseguendo sulla via tracciata, veniamo ora con questa nuova serie di esperimenti a colmare la lacuna rimasta, e questo cammino è stato non poco agevolato dalla possibilità realizzata da uno di noi ⁽²⁾, di ottenere un materiale curativo energico ed abbondante, mediante un nuovo metodo di vaccinazione che permette di conferire facilmente al coniglio il grado massimo dell'immunità, cioè quella contro il virus fisso.

• I nostri esperimenti curativi sono stati praticati tutti sopra il coniglio, come animale che per la sua alta recettività per la rabbia poteva fornirci risultati di molto maggior valore per la eventuale applicazione sopra l'uomo, di quelli che si fossero ottenuti da animali del coniglio stesso meno recettivi.

• Abbiamo infettato gli animali nello sciatico, servendoci del virus di strada, che dobbiamo anche questa volta alla cortesia del dott. G. Bordoni-Uffreduzzi, direttore dell'Istituto antirabbico di Torino. Questo virus prove-

⁽¹⁾ G. Tizzoni e R. Schwarz, *La profilassi e la cura della rabbia col sangue degli animali vaccinati contro quella malattia*. Rif. med. n. 18-19, gennaio 1892. Ann. de Micrographie, janvier 1892.

⁽²⁾ E. Centanni, *Il metodo italiano di vaccinazione antirabbica*. Rif. med. 1892, n. 102-104.

niva da due cani diversi e per ognuno di essi è stata fatta una serie di esperimenti: il primo virus dava la morte in 14-15 giorni e l'altro in 16-18. Della potenza di entrambi ci siamo ripetutamente accertati con molte esperienze collaterali di controllo che *sempre* hanno determinato la rabbia e la morte dell'animale.

• Il trattamento si è cominciato per la prima serie di animali al 7° e 10° giorno dopo la praticata infezione, e per la seconda al 7°, 11° e 14°, quando *era comparso buon numero dei sintomi rabbiosi*, fra cui specialmente: paresi più o meno accentuata del treno posteriore, forte diminuzione di peso, dispnea, febbre, grande abbassamento della sensibilità elettrica, aspetto speciale dell'animale ben caratteristico di questa malattia. Di ognuno di questi fenomeni si seguiva l'andamento durante la cura, prendendone le variazioni per norma degli effetti di essa.

• Il siero di sangue adoperato per la cura, proveniva da conigli che erano stati da molto tempo vaccinati ed avevano *resistito per una o più volte al virus fisso inoculato per trapanazione sotto la dura meninge*. Per ogni animale si è impiegata di quel siero una quantità complessiva oscillante fra 11 e 26 cmc. ripartita in dosi di 3 o 5 cmc. ognuna, che si somministravano o quotidianamente o con maggiore intervallo, a seconda era richiesto dal bisogno del caso. Come via d'introduzione del siero è stata usata quella della circolazione, del connettivo sottocutaneo e del peritoneo.

Prima serie di esperimenti.

• *Esperimento 1°, cura al 7° giorno.* — L'animale è infettato il 1° febbraio 1892 e quando ha principio la cura, dei fenomeni rabbiosi sono comparsi la febbre premonitrice (mattino 39°,9, sera 40°,1), leggera paresi limitata all'arto inoculato e una diminuzione del peso corporeo di gr. 100. Dal 7° giorno fino al 14° si iniettano in totale 26 cmc. di siero di animale immunizzato in varie dosi, dapprima con intervallo di un giorno, poi quotidianamente: di essi 15 cmc. nelle vene e il resto nel connettivo sottocutaneo. Durante la cura il peso corporeo si abbassa ancora un poco, la temperatura rimane di regola elevata sopra i 40°; verso l'11° e 12° giorno appare una paresi più marcata agli arti posteriori evidente soprattutto all'arto non operato, l'animale si muove malvolentieri e mangia poco. Resa più intensa la cura, questi fenomeni rabbiosi regrediscono: al 15° giorno è tornata la deambulazione normale, la vivacità, l'appetito: dopo un'altra settimana la temperatura discende anch'essa al grado normale e il peso raggiunge il livello primitivo. L'animale vive ancora al presente, dopo 98 giorni da che è stato infettato, molto cresciuto di peso e mantenutosi sempre del tutto sano.

• *Esperimento 2°, cura al 10° giorno.* — L'animale riceve l'inoculazione del virus il 13 febbraio e fino al 9° giorno non ha avuto che una febbre

premonitrice di 40° e qualche abbassamento nel peso, quando in quel giorno il peso discende considerevolmente e comparisce una paresi manifesta agli arti posteriori. Alla mattina del 10° giorno l'animale appare molto dimagrato, più di quanto possa essere indicato dalla perdita in peso, che è di gr. 180, essendo questo coniglio in via di accrescimento; la temperatura, che di regola era di 39°5-39°7, tocca appena i 39°; cammina malvolentieri ritirando a fatica gli arti posteriori; è molto dispnoico e con riflessi aumentati; presenta tutto il tipo speciale dell'animale con rabbia avanzata e si intraprende la cura quasi senza speranza. Si inoculano nella giugulare 5 cmc. di siero e nel pomeriggio si trova che l'animale ha mangiato abbondantemente ed è cresciuto di peso, la temperatura è salita a 40°2. Dopo un'altra simile iniezione fatta nel giorno successivo, l'animale non è più riconoscibile; tanto ha perduto l'aspetto accasciato e indifferente, cammina volentieri, mangia voracemente, s'interessa a tutto ciò che avviene intorno a lui; rimane sempre un po' magro e paretico. Il miglioramento continua sempre e al 14° giorno sembra del tutto in piena salute; ha riacquisito il peso primitivo, ha la temperatura normale; il siero somministrato fino a questo punto è di 15 cmc. Il 15° giorno pare per un momento un po' meno vivace e leggermente dispnoico, si fanno altre due iniezioni, cosicchè la cura si protrae al 16° giorno, impiegando in tutto 21 cmc. e mezzo di siero, dei quali 10 per iniezione endovenosa. Questo animale vive al presente dopo 85 giorni da che fu infettato; dopo la cura si è sempre mantenuto sano ed è molto ingrassato.

Seconda serie di esperimenti.

• *Esperimento 3°, cura al 7° giorno.* — L'animale è infettato il 26 marzo e si comincia la cura senza che abbia presentato segni evidenti di malattia; si continua fino al 13° giorno, somministrando 16 cmc. e mezzo di siero in varie dosi e in giorni alternati, di cui 4 cmc. nella cavità peritoneale e il resto sotto la cute. Verso il 10° giorno si presenta una lieve paresi al treno posteriore con elevazione della temperatura, fenomeni che presto si dileguano, meno l'innalzamento di temperatura che persiste qualche tempo. Questo animale vive anch'esso dopo 43 giorni da che fu infettato, come gli altri, sempre normale e in ottimo stato di nutrizione.

• *Esperimento 4°, cura all'11° giorno.* — L'infezione ha luogo il 13 aprile e al principio del trattamento l'animale ha perduto gr. 180 del peso iniziale; non si è osservata la febbre premonitrice. Si impiegano in complesso nella cura 16 cmc. e mezzo di siero di sangue, dei quali i primi 5 s'inetano nella giugulare ed il resto sotto la cute. Dopo ricevuti 11 cmc. di siero l'animale comincia di nuovo a crescer di peso, una paresi leggiera al treno posteriore, comparsa verso il principio della cura, si dilegua ben presto e tornano al 15° giorno tutte le condizioni normali. Un po' di spasmo soprav-

venuto all'ultimo nell'arto operato, cessa anch'esso col resto della cura ed oggi, dopo 26 giorni da che fu infettato, l'animale ha già superato il peso primitivo ed appare nelle migliori condizioni di salute.

• *Esperimento 5°, cura al 14° giorno.* — Infettato il 10 aprile, l'animale fino al giorno del trattamento ha sofferto una diminuzione di peso fino a gr. 300, non ha avuto una febbre evidente (massimo 39°,8). Il 1° giorno della cura si presenta dell'aspetto molto decaduto caratteristico della rabbia avanzata, è manifestamente paretico agli arti posteriori e dispoico. Si fa l'esame della sensibilità elettrica con la slitta del du Bois-Reymond, e si trova fortemente abbassata in tutte le parti del corpo: l'arto operato è sensibile solo a 5 cm. di distanza dei due rocchetti e il non operato a 7. Noi abbiamo studiato le variazioni della sensibilità elettrica durante il decorso della rabbia, ed abbiamo trovato che la diminuzione comincia all'arto operato, si diffonde all'omonimo, aumentando continuamente, mentre s'avanza verso le parti anteriori del corpo. Nel nostro animale abbiamo iniettato dapprima 5 cmc. di siero nella giugulare, il giorno successivo 3 cmc. sotto la cute, altri 3 cmc. pure sotto la cute con un giorno di intervallo. Il trattamento finisce al 17° giorno dopo una quantità totale di siero di 11 cmc., quando si vede che l'animale ha ripreso tutta la sua vivacità, è scomparsa la paresi posteriore, il peso cresce e la temperatura si mantiene normale. Al 20° giorno si torna a fare il saggio della sensibilità elettrica e si trova dovunque molto aumentata fino a raggiungere il livello dei conigli sani: l'arto operato segna cm. 10, il non operato 14. L'animale al presente, dopo 28 giorni dall'infezione, ha già superato il peso primitivo ed appare del tutto sano.

• A complemento di queste due serie di esperimenti ne dobbiamo aggiungere una terza destinata a controllare lo stato di diffusione del virus lungo il sistema nervoso al momento del principio della cura. Non ci siamo contentati di stabilire la diagnosi di questa diffusione in base ai fatti clinici, che erano d'altronde ben evidenti, ma abbiamo voluto aggiungere ancora la prova sperimentale.

• A tal fine abbiamo infettato, parallelamente agli animali sottoposti alla cura, un coniglio col primo virus ed uno col secondo, egualmente per la via dello sciatico. Il primo animale è stato ucciso al 7° giorno e il secondo al 10°, e di ognuno si è preso separatamente il rigonfiamento lombare del midollo e il bulbo, con tutte le precauzioni per una distinzione assoluta fra le due parti, e con essi si sono infettati per trapanazione due differenti animali.

• I due animali dell'esperienza fatta al 7° giorno, cominciarono ambedue gradatamente a dimagrire, ad avere qualche oscillazione della temperatura, fenomeni che si accentuarono fra il 13° e 15° giorno, specialmente dal lato del peso fortemente abbassato, con aggiunta di paresi al treno posteriore ed aspetto generale rabido: tuttavia i due animali non vennero a morte, ma si riebbero lentamente e vissero poi sempre in condizioni normali.

• Dei due animali della seconda esperienza fatta al 10° giorno, quello di essi che controllava il bulbo, è morto col quadro della rabbia al 17° giorno, quello inoculato colla poltiglia fatta dal rigonfiamento lombare, e che era assai più grosso dell'altro, è morto di rabbia nella 25ª giornata di esperimento.

• Rimane in questo modo dimostrato che, *tanto al 7° quanto al 10° giorno dopo l'infezione, è avvenuta la generalizzazione del virus nel sistema nervoso*, almeno per tutta la lunghezza del midollo; ma mentre nel primo caso ha raggiunto un'intensità capace di sviluppare nei conigli di controllo solo gravi fenomeni rabbiosi, nel secondo caso invece la diffusione è completa e gli animali di controllo muoiono già all'epoca dovuta.

• Risulta così dai nostri esperimenti con la maggiore evidenza che il siero di sangue di animale immune vale, non solo a prevenire lo sviluppo dei fenomeni rabbiosi, come fu dimostrato nel precedente lavoro, ma altresì a guarire la rabbia sviluppata, vale a dire *riesce efficace quando il virus, non solo è limitato alle vicinanze del punto d'infezione, ma ancora quando ha in corso più o meno largamente il sistema nervoso, suscitando i sintomi morbosi speciali*.

• Ci è parso inutile di insistere con la cura in periodi più avanzati di malattia, una volta provato che col nostro medicamento si riesce a neutralizzare prontamente il virus rabido diffuso con tutta la sua intensità nel sistema nervoso. Per la questione scientifica della cura della rabbia sviluppata mediante il siero di sangue di animali immuni, bastavano i fatti osservati, e per la questione pratica poi l'efficacia della cura in un periodo piuttosto che in un altro della malattia, non poteva essere che questione di quantità di materiale da iniettarsi, e dipendere da condizioni accessorie, del tutto secondarie al principio infettivo. Poichè, a questo riguardo, anche per la rabbia dovrà aver valore quanto si è dimostrato pel tetano, cioè che i risultati saranno favorevoli, finchè si tratterà della neutralizzazione di un veleno o di un virus, ma non si dovrà chiedere quello che nessuna cura può dare, la rimozione immediata di lesioni anatomiche profonde e lente a risolversi, comparse come conseguenza secondaria, tanto più pericolose quanto maggiormente interessano organi di vitale importanza.

• Questi stessi fatti militano in favore di un trattamento sollecito anche per l'uomo: non solo in primo periodo si avrà di fronte una minor quantità di virus da neutralizzare, ma ancora si riescirà ad evitare le lesioni anatomiche secondarie di maggiore gravità. Nell'uomo siamo anzi in condizioni più favorevoli per una sollecita diagnosi della malattia, poichè in esso appunto, per la gran differenza che passa fra la reattività sua per la rabbia e quella del coniglio, si manifesta un gran numero di fenomeni premonitori che permettono un intervento precoce in confronto di quanto concede il quadro tumultuoso e direttamente depressivo del coniglio.

• Come corollario delle nostre osservazioni, faremo notare alcuni fatti.

Che la quantità di siero necessario al trattamento, non è molto grande, essendo bastato un minimo di 11 cmc. nel caso più avanzato, e spesso si è saliti a dosi più elevate piuttosto per prudenza che per reale bisogno. Che il siero tratto dai vasi non perde subito la sua azione, avendolo noi trovato egualmente efficace dopo conservato fino a tre settimane al riparo della luce e a bassa temperatura (10°-15°). Che è indifferente, fra le vie d'introduzione usate, scegliere l'una piuttosto che l'altra, e l'esperienza 3^a mostra che si può fare a meno della via sanguigna. Che finalmente la guarigione è stabile, cosa già provata nel precedente lavoro e confermata anche dall'ottimo e sempre più florido stato dei nostri animali, specialmente dei primi, dopo un lungo periodo di osservazione.

• Non ci fermiamo a richiamare l'attenzione sopra l'importanza dei fatti rivelati dai nostri studi. Solo vogliamo far espressamente notare che *risultati simili ai nostri non si ottengono in verun modo col metodo Pasteur*, o con qualsiasi modificazione di esso, sia riguardo la sede dell'iniezione, sia riguardo la quantità e verulenza del materiale vaccinante iniettato. A periodi inoltrati della malattia come in quelli dei nostri esperimenti, noi con la vaccinazione secondo il metodo Pasteur non siamo riusciti mai, e per quanto sappiamo nessuno con questo metodo è riuscito ancora, ad influenzare in qualche modo il decorso della rabbia sperimentale, come del pari è conosciuta la nessuna efficacia nell'uomo del trattamento antirabbico Pasteur, quando venga intrapreso troppo tardi.

• Di tutto questo la scienza oggi ci rende perfettamente ragione, perchè ci fa conoscere che nelle culture in mezzi naturali adatti, le quali sono quelle che al presente più o meno attenuate servono per conferire l'immunità, *non esiste una sostanza curativa, ma semplicemente una sostanza vaccinante*, che non agisce in modo diretto, ma che secondariamente e piuttosto lentamente ingenera nell'organismo quelle modificazioni, per le quali solo dopo un certo tempo, e per un processo finora del tutto ignoto, si ha lo sviluppo di una vera e propria sostanza immunizzante. Simili fatti, meglio conosciuti per altre malattie infettive (tetano, difterite, pneumonite), sembrano doversi applicare alle culture del virus rabido nel sistema nervoso, quantunque l'agente infettivo ci rimanga ancora ignoto.

• Noi, infatti, in un'altra serie di esperienze, che riferiremo fra poco a parte, siamo arrivati all'importantissimo risultato di *estrarre dal midollo rabido, con metodi speciali e con speciali solventi, allo stato di relativa purezza, la sostanza vaccinante, finora solamente presunta*, sostanza di per sè stessa sprovvista di virulenza e che deve considerarsi come l'agente attivo della cura Pasteur. *Ebbene, mentre con essa, adoperata per trattamento preventivo, riusciamo in ogni caso ad immunizzare il coniglio infettato per trapanazione, se al contrario ne cominciamo la somministrazione dopo il 7° giorno d'infezione, il trattamento rimane del tutto inefficace, anche impiegando una dose di vaccino molto maggiore.*

• Invece adoperando il siero degli animali vaccinati, noi veniamo a trar profitto della sostanza immunizzante già preparata, di quella sostanza che l'animale divenuto refrattario ha sempre pronta per distruggere qualunque ulteriore infezione, e che, a differenza di quella di cui sopra è parola, agisce in maniera diretta e senza intervallo di tempo sopra il virus rabido, tanto in vitro quanto nell'organismo, cioè come un vero e proprio disinfettante interno.

• Da questo ne viene che quando la malattia è sviluppata nell'organismo, non è più possibile ottenere in esso nessuna modificazione per mezzo della sostanza vaccinante, non avendo questa il tempo di spiegare la sua azione indiretta; invece colla sostanza immunizzante preparata dall'animale in precedenza vaccinato, si potranno ottenere, e nel fatto si ottengono, risultati meravigliosi.

• *Stabilita con le nostre esperienze per la prima volta e in modo indubitabile la base sperimentale della cura della rabbia sviluppata, rimane a vedere l'applicazione che di questa cura può farsi sopra l'uomo. A tal fine, avendo noi il materiale necessario per cimentarci a questa prova, ci rivolgiamo alla cortesia dei nostri colleghi, perchè, presentandosi loro qualche caso di rabbia, e preferibilmente non sottoposto ad alcun trattamento precedente, vogliano darcene avviso fino dai primi segni prodromici, dirigendosi a questo Laboratorio di Patologia generale.*

Meccanica. — *Risoluzione di due problemi relativi alla deformazione di una sfera omogenea isotropa.* Nota di R. MARCOLONGO, presentata dal Socio CREMONA.

Questa Nota verrà pubblicata nel prossimo fascicolo.

Fisica. — *Sulle tensioni parziali e le pressioni osmotiche delle miscele di liquidi volatili* (1). Nota di G. GUGLIELMO, presentata dal Socio BLASERNA.

• Collo stesso metodo descritto in una Nota precedente (2) ho determinato la tensione e la composizione del vapore per alcune serie complete di miscele di benzina e solfuro di carbonio, etere e solfuro di carbonio, etere e cloroformio. Eseguii anche alcune esperienze su miscele di etere ed alcool e di alcool e solfuro di carbonio, che però forse a causa della gran differenza nella tensione dei due componenti, diedero risultati meno concordanti, e perciò richiedono uno studio ulteriore.

(1) Lavoro eseguito al Gabinetto di Fisica dell'Università di Sassari.

(2) Vedi Rendiconti, 1892.