ATTI

DELLA

REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCIII

1896

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME V.

1° Semestre

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1896

bene, un altro lembo molto ristretto di quella stessa formazione è stato da me trovato nella immediata vicinanza di Sant'Andrea Frius, arrivandovi da Donori. È un impasto di *exogyrae*, fra le quali predomina l'*E.* cfr. *flabellata* Goldf.; ma all'infuori di queste e di qualche altra bivalve, che mi pare di poter avvicinare ad una *Cyprina*, non m' è riuscito di trovare altri fossili.

Ricorderò altro lembo cretaceo ad Acquacadda presso Nuxis nel Sulcis, il quale contiene gasteropodi di forme allungate come *nerineae*, che per quanto mi scrive l'illustre Bornemann, cui ho comunicato alcuni di quei resti, si possono riferire alla *Nerinea incavata* Bron. dei Gosauschichten. Si veggono soltanto le sezioni trasversali del canale, e la roccia che le comprende è di struttura detritica, composta di grani fini di sabbie calcari, cementate da calcare. Al microscopio devono comparire pure foraminiferi, perchè anche ad occhio nudo si scorgono frammenti sparsi a struttura organica.

Non dimenticherò altro nuovo lembo cretaceo da riportarsi all'ippuritico, in un valloncello sotto gli avanzi della chiesetta di Santo Michele di Sicci, lembo che appena si vede sopra il primitivo e coperto dal terziario medio.

Più esteso invece è il lembo pur ippuritico che s'adagia sopra le granuliti e che viene ricoperto dalle andesiti e trachiti al Sasso di Perfugas: è pieno di ippuriti, fra le quali predomina l'*Hippurites cornuvaccinum*.

Così come oggi farò per l'avvenire, se m'avverrà nelle mie escursioni di trovare qualche frammento secondario da aggiungersi a quelli che già si conoscono.

Farmacologia. — *Sull' azione vermicida della santonina e di alcuni suoi derivati.* Nota del dott. D. Lo Monaco, presentata dal Socio Luciani.

È noto che la santonina si adopera generalmente per espellere gli elminti dall' intestino. Uno studio molto importante su questo argomento venne pubblicato, alcuni anni or sono, dal compianto prof. Coppola (1) allo scopo di determinare il meccanismo d' azione di questa sostanza nell' organismo animale.

Egli, dopo aver riportato le opinioni che in proposito hanno sostenuto gli sperimentatori che prima di lui si erano occupati di questo argomento

(1) Arch. p. le scienze med., vol. XI.

come il Redi (1), il Baglivi (2), il Küchenmeister (3), il Falck (4), il Battistini (5), lo Schroeder (6), ed altri i quali, o hanno visto morire gli elminti posti nella soluzione della santonina, e quindi la decantano come vermicida, o non avendo osservato alcuna modificazione nella vitalità di questi parassiti, e allora la proscrivono dalla terapia; basandosi sui risultati ottenuti con le sue esperienze, formula una nuova teoria:

Egli crede che la santonina « non esercita alcuna azione tossica sugli ascaridi, e che non può nemmeno considerarsi come vermifuga. Senza dubbio il meccanismo d'azione della santonina come antielmintico consiste precisamente nei movimenti convulsivi che essa determina nei lombrici ».

L'autore opina che questi parassiti i quali si puntellano contro la mucosa intestinale, caduti in preda ai movimenti convulsivi prodotti dalla santonina, diventano liberi nel lume intestinale, e non possono più resistere ai movimenti peristaltici dell'intestino, normali o esagerati dai purganti.

La teoria del prof. Coppola ammette implicitamente che la santonina è assorbita dagli elminti nei quali produce, al pari che negli altri animali, l'avvelenamento che deve evidentemente, come in questi, finire con esito letale, quando l'azione è lunga e la dose forte.

Ci è sembrato utile ristudiare questo argomento, aiutati come siamo ora, da cognizioni chimiche sulla santonina maggiori di quelle note ai precedenti sperimentatori. Inoltre le esperienze del prof. Grassi e del suo aiuto dott. Calandruccio (7) i quali riuscirono a coltivare le uova degli ascaridi nelle medesime feci con le quali venivano eliminate, ci hanno suggerita l'idea, che per metterci nelle condizioni più adatte alla conservazione della vita di questi parassiti, invece di tenerli durante l'esperienza in acqua distillata o di fonte; nella soluzione normale di cloruro di sodio o in quella di carbonato di sodio, all'1 °/°°; nell'olio di oliva o di mandorle dolci; bagni prescelti dai precedenti sperimentatori, bisognava immergerli nel liquido dell'intestino tenue dove essi dimorano. Il dott. Calderone (8) dell'Ist. farmacologico di Messina è riuscito a tenere in vita gli ascaridi per più di 10 giorni, tenendoli nella soluzione normale di cloruro di sodio, alla quale aggiungeva del

(1) *Opuscoli di storia naturale*, Le Monnier. Firenze 1858.
(2) *Opera omnia*. Lugduni 1714.
(3) Arch. f. phys. Heilk. Bd. X. 630-1851.
(4) Froriep's Tagesber. 1852.
(5) Bollettino Acc. Romana 1883.
(6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XIX. 301.
(7) *Animali parassiti dell'uomo in Sicilia*. Atti Acc. Gioena di Sc. naturali in Catania. Anno 66. 1889-90.
(8) *Intorno all'azione di alcune sostanze usate contro gli ascaridi lombricoidi*. Arch. di farm. e terapeutica, vol. I, 1893.

peptone o dell'albume d'uova o del glucosio allo scopo d'impedire la loro inanizione.

Gli ascaridi porcini si mandavano a prendere al mattatoio, ritirandoli dall'intestino tenue subito dopo che gli animali erano macellati, e si mettevano in un vaso contenente liquido intestinale dei medesimi animali.

Trasportati in Laboratorio, si dividevano (scegliendo quelli dotati di movimenti più vivaci) in parecchi vasi a bocca larga, chiusi da una lastra di vetro finestrata e contenenti 150 c.c. di liquido intestinale per ciascuno, e poi si lasciavano dentro una stufa regolata a 38°.

I risultati confermarono le nostre previsioni, in quanto che noi abbiamo potuto osservare che gli ascaridi porcini immersi nel liquido intestinale e tenuti a temperatura costante di 38°, vivono per 10-12 giorni, e se si cambia il liquido ogni 4-5 giorni, essi possono sopravvivere per un tempo molto più lungo.

Ottenuto questo primo risultato, ci siamo proposti di provare in vitro sui lombrici l'azione della santonina e dei derivati più importanti di essa che noi abbiamo studiato, cercando d'imitare più che ci era possibile l'ambiente intestinale.

Dagli studi del prof. Andreocci ora sappiamo che la santonina sciolta nell'acido cloridrico, dopo un lungo periodo di tempo, precipita come desmotroposantonina; se però si neutralizza subito la soluzione cloridrica, o si aggiunge a questa molta acqua, si riottiene la santonina pura. Ci è pure noto dall'esperienza di Lewin (1), di Kaspari (2) e di Neumann (3) che la santonina è molto solubile nel succo gastrico e che in parte viene assorbita dalla mucosa dello stomaco. È evidente che questa forte solubilità bisogna attribuirla più all'acido cloridrico, che al lattico, come ritenevano i summentovati autori. Da ciò si deduce che la santonina passa nell'intestino in soluzione, dove viene precipitata dall'alcale contenuto nel succo enterico.

Questo precipitato, che dai risultati delle nostre esperienze susseguenti costituisce la sostanza che agisce contro gli ascaridi, che si trovano nell'intestino, è secondo noi solamente formato di pura santonina.

Si può per un momento supporre che insieme alla santonina passi nell'intestino un poco di desmotroposantonina. Noi crediamo che ciò si debba escludere a priori, perchè è impossibile che si formi desmotroposantonina nelle poche ore di dimora nello stomaco della santonina.

Ma pur nondimeno abbiamo creduto conveniente di fare un'esperienza in proposito, che è stata disposta nel seguente modo:

(1) *Ueber die Wirkung u. Anwendung des Santonins* B. Klin. Wochensch., n. 12. 1883.
(2) *Ueber das Verhalten des Santonins in Thierkörper.* 8. 42 Ss. Diss. Berlin 1883.
(3) Inaug. Diss. Dorpat. 1883.

Si versa una soluzione satura di santonina in 10 c.c. di acido cloridrico dentro un matraccio contenente tre litri di acqua distillata. Dopo aver bene agitato il liquido, si filtra in vasi asciutti con chiusura smerigliata che si mettono dentro alla stufa regolata a 38°. Dopo quattro giorni si osserva che non si sono depositati cristalli nel fondo dei vasi; allora si alcalinizza il liquido e si raccoglie in un piccolo filtro il precipitato, che presenta il punto di fusione e le reazioni della santonina.

Escludiamo anche che l'acido cloridrico rimasto libero per la precipitazione della santonina nell'intestino, diminuisca l'alcalinità del succo enterico e guasti l'ambiente adatto alla vitalità dei lombrici, per i quali i liquidi acidi sono micidiali. Nella migliore condizione la diminuzione di questa alcalinità calcolata è così leggiera, che poco o niente potrebbe nuocere al quieto vivere dei parassiti.

Risulta in questo modo dimostrata che la santonina ingerita si scioglie nell'acido cloridrico dello stomaco, e viene precipitata dall'alcale contenuto nel succo enterico.

Come si spiegherebbe che nell'intestino essa riesce vermicida, mentre fuori dell'organismo (in liquidi artificiali contenenti santonina), non influisce sulla vitalità degli ascaridi? La cagione di questo meccanismo d'azione è, secondo noi, la seguente:

Questa sostanza di fresco precipitata, come è quando si trova nell'intestino dopo l'azione del succo enterico, è estremamente suddivisa, e quindi in condizioni favorevolissime per esser subito salificata e assorbita.

Quantunque questa proprietà sia comune a tutti i corpi chimici, i quali reagiscono molto più facilmente quando sono da poco tempo precipitati, che quando sono in cristalli, pur essendo ridotti in polvere finissima, essa diventa di eccezionale importanza per la santonina e per i suoi derivati che sono corpi difficilmente attaccabili anche dai loro migliori solventi. Rammentiamo (e ciò abbiamo eseguito dietro avvertimento datoci dai prof. Cannizzaro e Andreocci) che per poter preparare la soluzione sodica di alcuni derivati, bisognava prima farne a caldo quella alcoolica, e dopo precipitare la sostanza con molta acqua; allora solo si riesciva, adoperando una quantità di soda maggiore di quella calcolata, ad ottenere la soluzione esatta.

Cosicchè in queste condizioni la santonina agisce direttamente contro gli ascaridi avvelenandoli, mentre in vitro, non avvenendo la precipitazione di cui sopra abbiamo parlato, l'assorbimento è difficoltato, o non avviene affatto; e l'osservatore resta ingannato, non sapendosi spiegare il meccanismo d'azione di questa sostanza antielmintica.

La dimostrazione della nostra teoria è resa evidentissima dai risultati che abbiamo ottenuto nelle seguenti esperienze. Come abbiamo detto, gli elminti venivano posti in piccoli vasi a bocca larga, coperti da lastre finestrate

e contenenti 150 c.c. di liquido intestinale per ognuno, al quale si aggiungeva la sostanza di cui si voleva indagare l' azione vermicida.

Ogni 24 ore l' inserviente cavava i vermi dei vari vasi, che si tenevano nella stufa regolata a 38°, vi rimetteva quelli dotati di movimenti, e notava in un taccuino il numero dei morti.

Non ci siamo preoccupati dei movimenti più o meno vivaci presentati dagli elminti durante il periodo sperimentale per poi attribuirli all' azione di questa o di quell' altra sostanza, perchè temevano di cadere in errori di osservazione: come abbiamo detto, constatavamo solamente la morte dei parassiti, per la qual cosa, dopo esauriti i mezzi meccanici, si ricorreva alla corrente elettrica.

L' esperienza durava sempre quattro giorni, al termine dei quali si calcolava la percentuale della mortalità degli ascaridi.

Dalle prime esperienze che per brevità non riportiamo per disteso, ma che abbiamo compreso nello specchietto, risulta evidente che gli ascaridi di maiale vivono male, tanto nei liquidi acidi, che in quelli troppo alcalini; niente invece possiamo dedurre in riguardo all' effetto che su di essi produce la santonina in queste condizioni.

Volendo anzi apprezzare con rigore i risultati che abbiamo ottenuti, si dovrebbe escludere che essa abbia influito sulla vita dei lombrici, perchè nei vasi dove venne posta in soluzione, si notò una mortalità minore che negli altri che contenevano il solo solvente alcalino o acido.

Smesso questo indirizzo sperimentale, ne abbiamo seguito un altro, che ci ha condotti a buonissimi risultati. Quando da noi si scioglieva la santonina nell' acido cloridrico, e si versava la soluzione nel vaso contenente gli elminti, si aveva da una parte la precipitazione della sostanza, e dall' altra l' acidificazione del liquido intestinale, alla quale abbiamo giustamente attribuito la forte azione vermicida osservata. Urgeva quindi, per eliminare ogni differenza tra le condizioni sperimentali e quelle dell' ambiente intestinale, di neutralizzare questa forte acidità. Avremmo così avuta la santonina sciolta prima nell' acido cloridrico, e poi precipitata dal liquido intestinale, escludendo nello stesso tempo l'azione dell' acido con la neutralizzazione per mezzo della soda. Se in queste condizioni le quali diventavano così identiche a quelle dell' intestino, noi ottenevamo una mortalità negli ascaridi piuttosto alta, essa doveva essere ritenuta come una conseguenza dell' azione vermicida della santonina.

Esperienza I.

Si mettono in ciascun vaso 12 ascaridi di maiale.

N. dei vasi	SOSTANZE ADOPERATE	Numero degli ascaridi trovati morti dopo il				% della mortalità dopo 4 giorni
		Primo giorno	Secondo giorno	Terzo giorno	Quarto giorno	
1	Ac. cloridrico 1 c. c.	0	4	2	0	50
2	Santonina 20 cg., ac. cloridrico 1 c. c.	1	1	4	0	50
3	Santonina 25 cg., ac. cloridrico 1 c. c., soda quanto basta per neutralizzare	1	3	1	2	59
4	Ac. destrosantonoso 25 cg. sciolto nel carbonato sodico	1	2	0	3	50
5	Solfato di santoninammina 25 cg . .	2	0	0	3	41
6	Elminti normali	1	0	0	2	25

Esperienza II.

Si mettono in ciascun vaso 18 ascaridi di maiale.

N. dei vasi	SOSTANZE ADOPERATE	Numero degli ascaridi trovati morti dopo il				% della mortalità dopo 4 giorni
		Primo giorno	Secondo giorno	Terzo giorno	Quarto giorno	
1	Ac. cloridrico 1 c. c.	0	5	4	2	61
2	Santonina 25 cg., ac. cloridrico 1 c. c.	0	1	5	3	50
3	Santonina 25 cg., ac. cloridrico 1 c. c., soda quanto basta per neutralizzare	1	2	4	6	72
4	Idem	2	0	3	5	55
5	Elminti normali	0	1	2	0	15

Esperienza III.

Si mettono in ciascun vaso 15 ascaridi di maiale.

N. dei vasi	SOSTANZE ADOPERATE	Numero degli ascaridi trovati morti dopo il				% della mortalità dopo 4 giorni
		Primo giorno	Secondo giorno	Terzo giorno	Quarto giorno	
1	Santonina 25 cg., ac. cloridrico 1 c. c. soda quanto basta per neutralizzare	0	4	2	4	66
2	Idem	0	1	5	4	66
3	Elminti normali	0	0	1	2	20

Perchè al lettore riesca più facile apprezzare i risultati che abbiamo ottenuto, sono state riunite nel seguente specchietto le varie percentuali; e di esse per ciascuna sostanza abbiamo calcolato la media.

SPECCHIETTO

N. progressivo	SOSTANZE ADOPERATE	% della mortalità	Media	N. progressivo	SOSTANZE ADOPERATE	% della mortalità	Media
1	Elminti normali .	8		1	Soda	50	50
2	Id.	16		2	Id.	50	
3	Id.	8		1	Santonina e ac. cloridrico	58	
4	Id.	20	16	2	Id.	41	
5	Id.	25		3	Id.	60	52
6	Id.	15		4	Id.	50	
7	Id.	20		5	Id.	50	
1	Iposantonina e soda	25	22,5	1	Acido cloridrico .	75	
2	Id.	20		2	Id. .	50	
1	Santonina	25	31	3	Id. .	60	59
2	Id.	37		4	Id. .	50	
1	Santonina e soda .	41	39	5	Id. .	61	
2	Id. .	37		1	Santonina e ac. cloridrico neutralizzato	59	
1	Desmotroposantonina e soda. . .	58	41,5	2	Id.	72	
2	Id.	25		3	Id.	55	63
1	Acido levosantonoso	40	45	4	Id.	66	
2	Id.	50		5	Id.	66	
1	Solfato di santoninammina . . .	50	45,5				
2	Id.	41					

I risultati sono tanto evidenti, che crediamo inutile illustrarli. Notiamo solamente che il percento della mortalità negli ascaridi messi nei vasi contenenti l'iposantonina, e gli acidi (destro o levo) santonosi e così poco alto, che non si può ammettere che siano dotati di azione antielmintica.

Il solfato di santoninammina invece, sciolto nel liquido intestinale nella proporzione da noi adoperata (0,16 %), riesce abbastanza vermicida; però il facile assorbimento di questo derivato tanto solubile, e la sua forte azione tossica, lo rendono disadatto all'applicazione terapeutica.

Per quello che riguarda la santonina, le nostre esperienze mostrano evidentemente, che siamo riusciti a farla agire in vitro sugli ascaridi e a spiegarci in questo modo il suo vero meccanismo di azione.

Infatti, mentre la santonina in cristalli, o sciolta nella soda, ha pochissima azione sugli elminti, invece quando in soluzione cloridrica, la versiamo nel liquido intestinale insieme ad una quantità di soda, che neutralizza l'acidità, essa manifesta il suo forte potere vermicida, già da tutti i clinici ammesso. Questo risultato deve, come abbiamo detto, attribuirsi all'avvelenamento che gli ascaridi subiscono assorbendo la santonina, la quale per l'avvenuta precipitazione, si trova estremamente suddivisa, e quindi in condizioni favorevolissime per agire. L'ambiente nel quale la santonina si manifesta sostanza elminticida, deve essere di reazione alcalina, come è quello intestinale, perchè se questo non fosse necessario, nei casi in cui abbiamo versato la santonina in soluzione cloridrica, senza aggiungere la soda per neutralizzare, avremmo dovuto registrare la massima mortalità negli ascaridi causata dall'azione combinata dell'acido e della santonina. Poichè questo non avviene, bisogna concludere che in quelle condizioni la santonina rimane inerte, e che quindi al liquido acido debbono attribuirsi i risultati antielmintici che allora si osservano, e che non differiscono molto da quelli ottenuti mettendo gli ascaridi nella pura soluzione cloridrica.

Escludiamo, fondandoci su molte esperienze eseguite in proposito, qualunque azione vermicida dovuta al sale che si ottiene con l'acido cloridrico neutralizzato con la soda.

Dal complesso dei fatti da noi dimostrati, sorge l'indicazione terapeutica di adoperare la santonina di fresco precipitata, invece di quella in cristalli. Noi crediamo però, che questa pratica non debba mettersi in uso perchè in questo modo andremmo incontro, aumentando la solubilità della santonina nel succo gastrico, ad un maggiore assorbimento di essa attraverso la mucosa stomacale, la qual cosa costituirebbe, da una parte un pericolo per l'organismo, e dall'altra una perdita di efficacia nell'azione vermicida.

Potrebbe se mai tentarsi questa nuova pratica nei casi in cui dopo la ripetuta somministrazione della santonina, non si fosse ottenuto alcun benefico effetto. Secondo noi questi casi, e quelli di avvelenamento, che spesso si osservano somministrando la santonina, debbono esser messi in relazione con una minore o maggiore secrezione dell'acido libero dello stomaco, o con la presenza in esso di altri acidi eterogenei, durante il periodo della digestione gastrica della santonina.

In quanto alla somministrazione dei purganti, dei quali crediamo necessario il sussidio nella cura dell'elmintiasi, considerando che l'azione della santonina è lenta, sarebbe più opportuno, come fanno molti clinici, di darli a distanza di parecchi giorni, quando si può supporre che l'azione della santonina sia già finita.