

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCVII.

1900

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME IX.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1900

di quei gruppi di Echinodermi, proposto da Haeckel (1), cioè in *Monorchonia*, che comprende gli *Amphoridea*, gli *Holothurea* ed i *Cystoidea*, ed in *Pentorchonia orocincta*, comprendente i *Blastoidea* ed i *Crinoidea*. Tenendo presenti i risultati dell'embriologia, io penso che tutte queste Classi formino un solo gruppo, che, seguendo Haeckel possiamo anche chiamare dei *Monorchonia* e che i *Neocrinoidea*, come i Crinoidi viventi, per la loro singolare organizzazione rappresentino un ramo aberrante.

Fisiologia. — *L'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della Malaria* (2). Terza Nota dei Dottori D. LO MONACO e L. PANICHI, presentata dal Socio LUCIANI.

Ai risultati ottenuti dalle ricerche riguardanti l'azione della chinina sui parassiti della terzana primaverile che ci condussero a determinare le leggi che regolano l'emigrazione del parassita dal globulo rosso, e a stabilire la dose di chinina adatta a produrre la guarigione di questo tipo febbrile, aggiungemmo come appendice (v. nostra precedente Nota nei Rendiconti Acc. Lincei, 2° Sem. 1899) un'interessante osservazione che avevamo avuto agio di fare in un ammalato di febbre terzana primaverile doppia. Noi notammo che nel periodo immediatamente precedente l'accesso febbrile, quando cioè una delle due generazioni parassitarie cominciava a sporulare, come pure durante l'accesso, per produrre il fenomeno dell'emigrazione delle forme di media grandezza circolanti in quel momento nel sangue, ed appartenenti alla seconda generazione parassitaria, occorreva diluire gradatamente le soluzioni chininiche, mentre dovevansi mano mano concentrare a misura che l'accesso febbrile declinava, e tornava l'apiressia.

Questa diminuita resistenza dei parassiti alla chinina, vale a dire questo grado minore di concentrazione della soluzione di alcaloide che occorre nel periodo pirettico per farli emigrare dall'eritrocito, venne da noi confermata in molti altri ammalati di febbre terzana primaverile doppia, sempre in coincidenza del periodo pirettico. Non potevamo però generalizzare questo fenomeno ed ammetterlo anche per i casi di febbre terzana primaverile semplice. In tali ammalati la generazione parassitaria è unica, e durante l'accesso febbrile si osservano nel sangue circolante forme adulte in via di sporulazione occupanti quasi l'intero eritrocito, e forme giovanissime già provviste di pochissimi granuli di pigmento o del tutto apigmentate. Per potere quindi dimostrare che anche nella febbre terzana primaverile semplice, la resistenza

(1) Cfr. sopra.

(2) Lavoro eseguito nell'Istituto di Fisiologia di Roma.

alla chinina delle forme parassitarie che circolano nel sangue durante l'accesso febbrile si attenua, bisognava ristudiare, meglio che prima non avessimo fatto, l'azione di questo alcaloide su di esse. Infatti questi stadi di sviluppo del parassita furono da noi cimentati con poche soluzioni di chinina, di titolo molto vicino fra loro che probabilmente erano riuscite troppo deboli per le forme giovanissime e troppo forti per quelle adulte.

Abbiamo quindi fatto agire su queste forme le varie soluzioni chininiche costituenti la serie già adoperata per i parassiti di media grandezza, e ci siamo convinti che la chinina *in vitro* esercita la medesima azione qualunque sia la fase del loro sviluppo. Tanto le forme giovanissime che quelle adulte in un primo tempo si contraggono, e in un secondo tempo, secondo il grado di concentrazione della soluzione di chinina, o si espandono e riprendono i loro movimenti ameboidi (quando la soluzione è debole), o abbandonano l'eritrocito (quando la soluzione è media), o conservano permanentemente la forma contratta (quando la soluzione è forte).

I detti parassiti però non presentano la medesima resistenza alle soluzioni di chinina, inquantochè, durante l'apiressia delle febbri terzane primaverili doppie, per ottenere l'emigrazione di una forma giovanissima occorre sempre una soluzione di chinina di un titolo più forte di quella che occorre per avere il medesimo risultato quando si agisce su una forma di media grandezza. E alla sua volta, nelle condizioni anzidette di apiressia, la soluzione adatta a promuovere l'emigrazione di un parassita di media grandezza è troppo forte per produrre lo stesso effetto in un parassita più adulto. Si osserva inoltre, guardando al microscopio, che le forme giovanissime e quelle di media grandezza abbandonano l'eritrocito con un movimento rapidissimo, mentre quelle molto sviluppate, per compiere il fenomeno, impiegano un tempo molto maggiore. Qualunque poi sia la fase di sviluppo del parassita, esso non si deforma mai, quando dal globulo rosso passa nel plasma sanguigno, dove conserva la forma rotonda che già aveva assunto per effetto della chinina.

Questa osservazione genera legittimamente il sospetto che il parassita non si trovi (come molti affermano) nell'interno del globulo, ma sia (come ritiene il Laveran) applicato alla superficie di esso, e quindi l'azione della chinina piuttosto che essere un' *emigrazione attiva*, consisterebbe in un *distacco passivo* del medesimo, per effetto di una specie di irrigidimento protoplasmatico. Non vogliamo tuttavia insistere su questa quistione che riteniamo affatto secondaria, e quindi continueremo a chiamare *emigrazione* il separarsi del parassita dal globulo rosso.

Entrando ora nei particolari dei risultati ottenuti, aggiungeremo che la soluzione chininica più forte che riesce nel periodo apirettico a produrre l'emigrazione dall'eritrocito delle forme parassitarie giovanissime della *terzana primaverile doppia*, è rappresentata da quella che corrisponde al titolo di 1:1500; mentre per le forme adulte che occupano quasi l'intero globulo

rosso, nelle medesime condizioni di esperimento, la soluzione più forte la quale ci fa assistere al fenomeno è quella che ha il titolo di 1:3500. Inoltre come i parassiti di medio sviluppo già precedentemente studiati, quelli giovanissimi e quelli adulti diminuiscono di resistenza durante l'accesso febbrile, e questo fenomeno si accentua gradualmente secondo le curve rappresentate nella seguente figura:

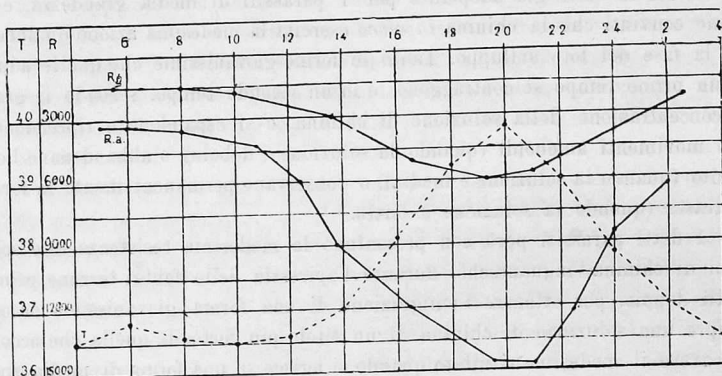


FIG. 1.

Esse ci mostrano le variazioni della resistenza dei parassiti nel periodo di 24 ore. La prima che esprime la resistenza delle forme giovanissime (R. g.) dimostra che questa durante l'accesso febbrile, espresso dalla curva della temperatura (T.), si abbassa sino a raggiungere un minimo rappresentato dalla soluzione che ha il titolo di 1:6000. Dimodochè, secondo il calcolo approssimativo da noi fatto nella precedente nota, durante l'apiressia, per vincere la resistenza del parassita, occorre gr. 1,60 di bisolfato di chinina; invece durante l'accesso febbrile ne occorrono solamente gr. 0,42.

L'altra curva (R. a.), costruita sui risultati ottenuti sperimentando con le forme adulte, parte dal limite massimo già notato, corrispondente alla soluzione chininica dal titolo 1:3500, ed arriva ad un limite minimo molto basso, poichè per ottenere il fenomeno nell'acme della febbre, bisogna diluire un grammo di bisolfato di chinina in 15.000 cc. di acqua. A queste soluzioni corrispondono rispettivamente le dosi di gr. 0,70 e di gr. 0,16 di chinina.

Se queste esperienze si ripetono negli ammalati di febbre *terzana primaverile semplice*, dove il ciclo febbrile è in rapporto con una sola generazione parassitaria, si osserva che il limite massimo di resistenza alla chinina delle *forme giovanissime* e delle *adulte* è molto inferiore a quello che abbiamo trovato negli altri ammalati dello stesso tipo d'infezione, ma con presenza contemporanea di due generazioni parassitarie. Siccome queste forme

parassitarie, come si sa, nel sangue degli ammalati con infezione semplice si trovano soltanto durante l'accesso febbrile, ne viene di conseguenza che i risultati di queste esperienze costituiscono la riprova degli altri precedentemente ottenuti, inquantochè dimostrano che la resistenza delle forme parassitarie alla chinina subisce durante l'accesso febbrile dei forti abbassamenti anche negli ammalati di febbre terzana primaverile semplice.

Dimostrato così con grande evidenza il fatto che le forme parassitarie, qualunque sia il loro grado di sviluppo, presentano una resistenza alla chinina variabile: alta durante il periodo apirettico, e bassa durante l'accesso febbrile; abbiamo rivolta la nostra attenzione a risolvere un'altra quistione molto importante, quella cioè se l'abbassarsi della resistenza debba interpretarsi come una attenuazione di virulenza che i parassiti subiscono quando la temperatura è elevata. A tal uopo ci siamo giovati della legge da noi precedentemente annunciata, la quale stabilisce che la dose di chinina sufficiente a produrre la guarigione dell'infezione corrisponde a quella che *in vitro* riesce a fare emigrare il parassita dal globulo rosso. Se questa legge era applicabile alla soluzione del proposto quesito, noi, dopo aver determinata la resistenza alla chinina delle forme adulte che circolano solamente nel periodo febbrile, e somministrata qualche ora prima dell'accesso successivo, all'ammalato che si prestava alle nostre ricerche, la dose corrispondente del rimedio specifico, avremmo dovuto osservare la cessazione degli accessi febbrili. Gli ammalati su cui noi sperimentammo furono parecchi; la dose di chinina corrispondente durante il periodo febbrile variava dai 15 ai 20 egr., e i risultati furono sempre costanti. Queste piccolissime dosi di chinina infatti, mentre somministrate durante l'apiressia non producevano nessun effetto benefico, fatte ingerire poco prima dell'insorgere della febbre estinguevano l'infezione.

Se quindi è preferibile, come ammettono quasi tutti i clinici e come ha confermato il Golgi (1), di somministrare la chinina prima dell'accesso febbrile, ciò non dipende dal fatto che questo alcaloide agisce più sulle forme giovanissime immediatamente derivanti dal processo di segmentazione, e non ancora aderenti agli eritrociti, e meno su quelle adulte e attaccate ai globuli rossi, perchè, a differenza delle altre, queste sarebbero, secondo Golgi, protette dalla sostanza protoplasmatica; ma sibbene dal fatto che nel periodo febbrile i parassiti sono meno virulenti, hanno cioè subito una tale attenuazione, che li rende più sensibili alla chinina. Sull'importanza di questo fenomeno e sulle deduzioni che si possono trarre da esso, in ordine alla patogenesi dell'accesso febbrile malarico, diremo in appresso, dopo che avremo riferito sui risultati delle esperienze intorno all'influenza della chinina sui parassiti delle *febbri estivo-autunnali*.

(1) *Bullettino Soc. Medica Chirurgica di Pavia*, 1888, e *Rend. Ist. Lombardo*, Serie II^a, Vol. XXV.

Tra le febbri malariche che da Marchiafava e Celli sono comprese nel gruppo delle febbri estive-autunnali noi abbiamo finora solamente studiato il tipo terzano, o biduo estivo che dir si voglia.

Le nostre esperienze furono limitate ai parassiti appartenenti alla prima e alla seconda fase di sviluppo, le sole che si trovano nel sangue circolante degli ammalati con infezione malarica estiva. Quelli della prima fase sono forme ialine, prive di pigmento, che s'incontrano per tutta la durata dell'accesso febbrile; quelli della seconda fase sono forme grandi, pigmentate, discoidi oppure anulari, che s'incontrano specialmente durante l'apiressia.

Su queste forme le soluzioni di chinina già adoperate per i parassiti delle febbri primaverili si dimostrarono quasi sempre deboli, inquantochè,

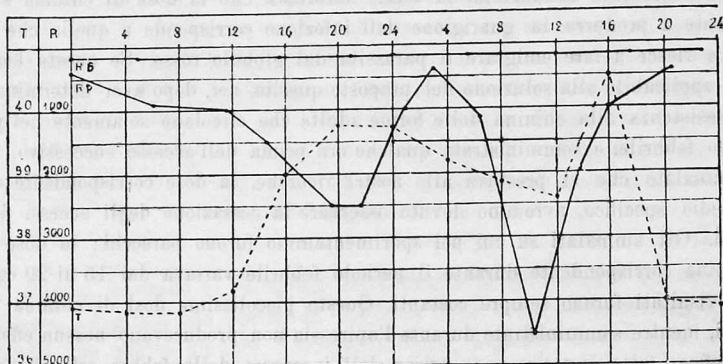


FIG. 2.

dopo aver fissata una o più forme parassitarie apigmentate, quando noi facevamo arrivare nel campo del microscopio una corrente di soluzione chininica, si osservava che il parassita, dopo essersi contratto, si riespandeva e riprendeva le sue normali manifestazioni. Abbiamo perciò adoperate soluzioni di chinina molto concentrate, e ci siamo con nostra grande sorpresa convinti che solamente con la soluzione 1:100 si otteneva la contrazione stabile del parassita estivo apigmentato. Le soluzioni invece del titolo 1:200 riescivano a produrre, *more solito*, l'emigrazione del parassita dal globulo rosso. Notammo inoltre che il limite segnato dall'anzidetta soluzione è poco spostabile, sia che l'osservazione venga fatta durante l'apiressia, sia che venga fatta durante l'accesso febbrile. Dimodochè per poter vincere questa fortissima resistenza delle forme parassitarie estive giovanissime, occorrerebbero secondo il nostro calcolo gr. 12,50 di chinina, dose fortemente tossica che nessun medico si è mai sognato di prescrivere agli ammalati.

La chinina quindi o meglio le quantità di questo alcaloide che per solito sogliono somministrarsi ai malarici di febbre estiva, non esercitando alcuna azione sulle forme giovanissime, i loro benefici effetti sul decorso dell'infezione devono dipendere da altre cause che in seguito cercheremo di mettere in rilievo. A differenza poi dei parassiti delle febbri primaverili, la resistenza delle forme estive giovanissime, come abbiamo già accennato, poco o niente si abbassa durante l'accesso febbrile; infatti la linea R. a. della figura 2^a che segna le variazioni della resistenza di esse, somiglia più a una retta che a una curva.

Se però, dai risultati ottenuti studiando le forme estive giovanissime, non si riesce a comprendere in che modo la chinina esercita la sua indiscussa azione sul decorso del tipo d'infezione di cui ci occupiamo, non possiamo non rilevare che la diversa resistenza alla chinina delle forme terzane giovanissime estive e di quelle primaverili, costituisce un argomento in favore della teoria per cui si ammettono diverse specie di parassiti malarici. È noto infatti che nell'uomo mentre alcuni cultori degli studi sulla malaria ammettono un solo parassita polimorfo (Laveran), altri con più ragione descrivono due specie di parassiti per le febbri lievi (terzana e quartana primaverile) e una almeno per le febbri gravi o estive-autunnali (Marchiafava e Celli). La chinina deve sempre ritenersi come rimedio specifico per tutte le varie infezioni che danno i parassiti malarici, e se su quelli estivi della prima fase non agisce, ciò dipende, è utile ripetere, perchè la dose adatta per combatterli è superiore a quella che l'organismo può sopportare senza alcun rischio della propria conservazione.

La spiegazione della maniera con la quale agisce la chinina sul decorso dell'infezione malarica estiva, si rende evidente quando si sottopongono all'esperienza le forme parassitarie che hanno raggiunto la seconda fase del loro sviluppo. Allora si osserva che esse nell'apiressia hanno una resistenza eguale o poco differente da quella delle forme apigmentate, mentre col sopravvenire dell'accesso febbrile emigrano dal globulo rosso mercè l'azione di soluzioni chininiche che corrispondono a dosi medicinali di essa. La curva R. p. della figura 2, ci rappresenta le modificazioni che subisce la resistenza alla chinina delle forme parassitarie pigmentate durante l'intero ciclo febbrile della terzana estiva, come si vede dai suoi rapporti come la curva dell'accesso febbrile (T), che presenta la duplice elevazione caratteristica.

La curva R. p. — come si vede nel diagramma — è molto accidentata, segno evidente che la resistenza delle forme pigmentate alla chinina è molto oscillante; però il decorso di essa è sempre stato riscontrato uniforme in tutti i casi di terzana da noi presi in esame. Si notano nella curva due depressioni, la prima delle quali coincide con la prima elevazione termica, mentre la seconda precede di qualche ora la seconda elevazione che dicesi *precritica*; e due sollevamenti massimi, il primo dei quali si riscontra in quasi tutto

il periodo apirettico, mentre il secondo si osserva durante la *pseudo-crisi*. Per superare le più alte resistenze del parassita, le quali in media corrispondono alla soluzione dal titolo 1 : 400 occorrerebbero gr. 5 di chinina, e per vincere la più bassa resistenza dei medesimi occorrerebbero gr. 0,55 di chinina. Però non possiamo ritenere quest'ultima quantità di chinina come dose razionale adatta ad influenzare le forme parassitarie pigmentate, perchè questa più bassa resistenza si osserva durante il ciclo febbrile per troppo breve tempo. Dobbiamo invece considerare come dose razionale quella che corrisponde alle resistenze medie per le quali occorrono gr. 1,5-2 di chinina.

Somministrando però queste dosi non si riesce che ad uccidere le sole forme pigmentate, mentre quelle della prima fase non ne risentono alcun effetto, e possono liberamente continuare a svilupparsi. È quindi molto giusta la legge clinica che prescrive di ripetere nelle febbri estive la somministrazione della chinina per più giorni di seguito. Colla prima somministrazione si debellano le forme parassitarie pigmentate, e s'impedisce in conseguenza che esse arrivino a sporulare; ripetendo la dose dopo 24 ore, si mettono fuori combattimento tutte quelle forme che il giorno antecedente si trovavano nella prima fase del loro sviluppo. Due dosi di chinina quindi, somministrate con 24 ore d'intervallo, dovrebbero — come spesso accade — riuscire sufficienti a produrre la guarigione. E se questa il più delle volte non si ottiene, ciò deve attribuirsi al fatto che nelle febbri estive non si riscontra nelle fasi di sviluppo del parassita quella regolarità che si nota per i parassiti delle febbri primaverili. Può infatti accadere che molte forme parassitarie nel periodo in cui la chinina si trova in circolo, siano in uno stadio di sviluppo intermedio tra la prima e la seconda fase, e che abbiano una resistenza tanto forte, da non risentire l'azione dell'alcaloide, sicchè possono raggiungere impunemente la fase di sporulazione.

L'azione benefica quindi che la chinina esercita sul decorso delle infezioni estivo-autunnali è intimamente legata all'abbassarsi della resistenza che i parassiti estivi della seconda fase di sviluppo presentano durante l'accesso febbrile. Qualora si potesse dimostrare che nei casi gravi questa attenuazione non avviene, noi avremmo trovata la ragione per la quale in molti ammalati di pernicioso le dosi terapeutiche di chinina, anche spinte all'estremo limite, non producono alcun benefico effetto.

Di questo problema intendiamo occuparci nella prossima stagione malarica, ma fin d'ora non vogliamo fare a meno di riferire una prima osservazione del genere da noi fatta in un ammalato di febbre terzana estiva, il cui decorso, a causa di non essere egli stato in tempo chinizzato, assunse i caratteri della perniciosità. Si osservò allora che mentre nei periodi febbrili antecedenti, la resistenza delle forme parassitarie pigmentate si abbassava; rimase invece alta quando i sintomi della perniciosità si resero evidenti.

L'ammalato rapidamente chinizzato guarì, ma il fatto da noi osservato, qualora venga confermato e studiato da tutti i suoi lati, fa sperare che ci metta sulla via per chiarire il processo per cui le febbri acquistano il carattere di perniciose.

Oltre le forme parassitarie aderenti agli eritrociti, si trovano nel sangue degli ammalati di febbri estive le così dette *semilune* e i *corpi flagellati*. Le semilune sono quelle forme parassitarie libere le quali rimangono sterili nell'organismo umano, e trovano il terreno adatto al loro sviluppo nell'intestino dell'*Anopheles*. Fissando uno di questi corpi sotto il campo del microscopio, e facendovi arrivare una corrente di soluzione di chinina, si osserva che essi non cambiano mai di forma, la qual cosa c'induce ad ammettere che su di essi questo alcaloide non esercita alcuna azione. Ciò clinicamente era stato dimostrato somministrando ad ammalati che non presentavano nel sangue che sole forme a semiluna, forti dosi di chinina che non riuscivano a farle scomparire. Invece sui flagelli, o *spermoidi* come oggi si chiamano, la chinina (secondo le nostre osservazioni, sulle quali richiamiamo l'attenzione degli specialisti della materia) produce l'arresto dei movimenti, facendoli accollare o aderire al corpo flagellato di cui sono appendici.

Prima di terminare questa nota intorno all'azione che la chinina esercita sui parassiti delle febbri estive non ci resta che riferire alcune esperienze eseguite per vedere se la chinina possa adoperarsi utilmente come mezzo preventivo delle febbri malariche.

La letteratura di questo argomento è molto vasta, e senza volerla riassumere, ci limitiamo a dire che finora i risultati sono contraddittori. Alcuni ammettono che la chinina possa essere usata con vantaggio come mezzo preventivo, altri negano. La forte resistenza che presentano le forme estive c'induceva *a priori* a negare qualsiasi proprietà immunizzante della chinina. Però può darsi che la resistenza dei parassiti al principio dell'infezione sia debole, e che divenga forte in seguito, dopo più accessi febbrili. Essendo difficile negli ospedali di Roma saggiare la resistenza dei parassiti coincidenti col primo accesso febbrile, abbiamo creduto più conveniente di risolvere la questione producendo ad arte in individui normali la malaria, con l'iniettare ad essi un poco di sangue preso da una vena di un ammalato di febbre terzana estiva. Gli individui che si prestarono alle nostre ricerche furono due. Essi dopo l'iniezione del sangue malarico, furono sottoposti quotidianamente all'esame per la ricerca dei parassiti, i quali appena comparvero mostrarono di essere dotati della più forte resistenza, di quella resistenza cioè che non può essere superata con le dosi terapeutiche della chinina. Questo alcaloide quindi non possiede, per lo meno per le forme estive, azione immunizzante, tranne che non venga dimostrato che la resistenza dei parassiti nei casi di malaria naturale, o procurata, secondo le nuove teorie, con le punture delle zanzare infette, in un primo periodo sia bassa, e solo in seguito si rinforzi.