BIBLIOTECA MEDICA ROMA
MISCELL.
B 48
24

Istituto Fisiologico di Napoli e Laboratorio Batteriologico CANTANI

Mic. B. 48. 25

SULL' AZIONE FISIOLOGICA E TOSSICA

DEI PRODOTTI DI COLTURA

DELLO STREPTOCOCCO DELL' ERISIPELA

(CONTRIBUTO ALLA PATOGENESI DELL' ERISIPELA)

MEMORIA

DEI DOTTORI

G. TRAVERSA E **L. MANFREDI**

(con Figure)

BIBLIOTECA MEDICA ROMA
BIBLIOTECA MEDICA

NAPOLI
TIP. DELLA REALE ACCADEMIA DELLE SCIENZE FISICHE E MATEMATICHE
DIRETTA DA MICHELE DE RUBERTIS

1888

Istituto Fisiologico di Napoli e Laboratorio Batteriologico CANTANI

SULL' AZIONE FISIOLOGICA E TOSSICA

DEI PRODOTTI DI COLTURA

DELLO STREPTOCOCCO DELL' ERISIPELA

(CONTRIBUTO ALLA PATOGENESI DELL'ERISIPELA)

MEMORIA

DEI DOTTORI

G. TRAVERSA E **L. MANFREDI**

(con Figure)

NAPOLI

TIP. DELLA REALE ACCADEMIA DELLE SCIENZE FISICHE E MATEMATICHE

DIRETTA DA MICHELE DE RUBERTIS

1888

s'osserva nel tifo e nel tetano [1]). Ma qui s'arrestano i successi dell'insigne biologo tedesco; nè le ricerche di altri (Hoffa) sono andate molto più innanzi. Colture di altri germi patogeni, nelle quali tutto fa supporre che si debbano trovare principii tossici, non hanno dato nelle mani del Brieger altro, che derivati di sostanze albuminoidi (xantina, creatinina); ma nessuna toxina specifica.

Importa per noi notare, che ai metodi di estrazione delle ptomaine adoperati da Brieger sono rimaste refrattarie, fra l'altre, le colture dello *Streptococcus pyogenes* (Ogston), la cui identità con lo *Streptococcus erysipelatis* (Fehleisen) è oggi generalmente ammessa (v. più innanzi); mentre, d'altra parte, lo stesso autore dichiara di aver constatata appunto nell'erisipela e nella piemia l'espulsione, mediante l'urina, di una notevole quantità di prodotti aromatici di putrefazione, specialmente di fenòlo: il che, egli aggiunge, accenna ad abnormi fermentazioni che avvengono nell'organismo malato per opera di sostanze speciali elaborate dai germi infettanti [2]). Quali sono, però, codeste sostanze? ed a che cosa è dovuto, nelle dette malattie, il complesso dei fenomeni generali che accompagnano l'infezione?

Aspettando che il Brieger trovi modo di perfezionare i suoi metodi di indagine chimica, noi crediamo che sia opportuno approfondire l'altro quesito, il quesito fisiologico, cui abbiamo accennato più sopra. Tratterebbesi, in altri termini, di fare uno studio sistematico e minuzioso del meccanismo d'azione delle colture sterilizzate, inoculandole nel corpo animale tali quali sono: un insieme, cioè, di sostanze oscillanti nella loro aggregazione, e variabili nella loro azione a seconda delle diverse condizioni fisico-chimiche sotto le quali si trovano. Certo, ci allontaniamo così dalla determinazione e dalla stabilità dei dati, onde la chimica dispone; ma ci avviciniamo forse meglio alle condizioni fisiologiche e patologiche, che sono di natura complessa ed estremamente variabile. Chi può asserire, difatti, che in una infezione, nella quale sorgono fenomeni tossici, questi sieno dovuti all'azione esclusiva di principii chimici puri? Non è più probabile invece, che, nello sviluppo simultaneo di sostanze chimiche diverse, quali formansi pel processo vitale dei microrganismi (toxine specifiche, derivati delle varie sostanze albuminoidi, prodotti aromatici, ecc.), le une influiscano sulle altre, e ne risulti un'azione fisiologica e tossica complessa, che non è più decifrabile da quale di quelle sostanze dipenda?

L'opportunità di un simile studio è sentita tanto più vivamente, inquantochè oltre a far intendere la patogenesi di molte malattie infettive, esso potrà anche servire ad illuminare un altro problema non meno interessante, quello sul meccanismo dell'immunità. È col mezzo delle colture sterilizzate che la batteriologia ha realizzato testè uno dei suoi più importanti progressi: la possibilità, cioè, di conferire l'immunità contro un'infezione, inoculando acconciamente nell'organismo i liquidi di coltura, nei quali sia vissuto l'agente infettante stesso. E già si comincia a intravvedere possibili applicazioni terapiche di siffatti liquidi, sulle quali l'avvenire dovrà ben presto pronunziarsi. — In questo stato di cose, crediamo che sia utile tutto ciò che possa far luce sulle proprietà fisiologiche e tossiche dei liquidi di coltura sterilizzati.

[1]) Brieger, Ueber Ptomaine, 1885, 1° e 2° — Untersuch. ueber Ptomaine 1886. — *Deutsche med. Woch.*, 1887, N. 22.

[2]) Brieger, *loc. cit.*, 2°, p. 71.

Abbiamo preso ad oggetto delle nostre prime ricerche le *colture di erisipela*, sia perchè il Brieger, come abbiamo già accennato, ha invano tentato di estrarre da esse delle ptomaine, pur riconoscendo che ve ne debba essere qualcuna, e sia perchè d'altra parte è innegabile un intossicamento nel corso dell'infezione resipelatosa. Le proprietà biologiche principali dell'agente infettante, *Strept. erysipelatis*, essendo abbastanza ben conosciute pe' lavori di Fehleisen, Rosenbach, De Simone, Biondi, ecc., noi ci siamo rivolti esclusivamente ad indagare le proprietà biologiche, che rimangono ai terreni di coltura dello stesso, dopo averli privati dei germi vivi. Su questo proposito non ci consta che altri abbia fatto delle ricerche.

Abbiamo sin da principio compreso, che in simili esperienze una grave difficoltà si sarebbe incontrata nel determinare l'influenza, che esercitano nella produzione delle sostanze solubili le diverse condizioni in cui vengono fatte le colture. La grande variabilità di simili prodotti, per effetto di cambiamenti anche minimi nelle condizioni di vita dei microrganismi, è un fatto che ha avuto svariate dimostrazioni. Le ricerche di Schottelius, di Charrin e Roger e di altri sui microrganismi, hanno provato in un modo assai brillante la dipendenza della formazione di sostanza colorante nelle colture di quei germi, dalla composizione del terreno nutrivo.

La medesima influenza domina nel processo vitale dei microrganismi patogeni, dove essa può, pare, esplicarsi per tre modi: 1° O vi è *differenza d'intensità* nei prodotti tossici, ottenuti da un medesimo germe in substrati diversi. Così il bacillo della setticemia (edema maligno, cangrena fulminante), nel liquido sieroso dell'edema da esso provocato nell'organismo, dà luogo ad una produzione di sostanze tossiche assai più abbondante, che non nei mezzi di coltura ordinari (Roux e Chamberland). 2° O vi è *differenza qualitativa*. Il Brieger, per es., ha osservato che i batteri della putrefazione, allorchè invadono la carne dei mammiferi, lasciano come prodotto della loro attività la neurina, alcaloide estremamente velenoso; mentre i medesimi batteri, sviluppandosi sulla carne di pesce, producono due altri alcaloidi non meno velenosi, la muscarina, che è chimicamente affine al precedente e l'etilendiamina, che ne differisce del tutto. 3° Oppure, infine, può formarsi in certe condizioni un prodotto, che in altre condizioni non si forma. È questo il caso dello streptococco dell'erisipela, il quale, mentre non fluidifica alcuno dei terreni solidi di nutrizione, nel vuoto, invece, segrega un energico fermento peptonizzante, che decompone facilmente l'albumina e la carne di bue cotta (Rosenbach).

La stabilità dei prodotti di dislocazione molecolare, che si formano per lo sviluppo dello streptococco dell'erisipela, essendo dunque legata alle condizioni dell'esperienza, era necessario determinar bene tali condizioni, e accertare l'influenza loro su quei prodotti. Ciò noi abbiamo cercato di fare, per quanto ci è stato possibile.

Come punto di partenza per le nostre ricerche ci servirono due innesti di virus erisipelatoso attinti dall'uomo, uno dei quali recentemente, e favoriti a noi dall'egregio Prof. De Simone. La purezza delle colture venne continuamente controllata nel corso delle nostre esperienze, sia coi caratteri fisici delle colonie in gelatina e nel brodo, sia coi caratteri morfologici del microrganismo, e sia coi dati biologici forniti dall'inoculazione della coltura sotto la pelle dell'orecchio del coniglio [1]).

[1]) Non crediamo di scendere a particolari minuti sui caratteri differenziali dello streptococco da

Le colture venivano liberate dai germi vivi, e mediante filtrazione pel filtro Chamberland o mediante il riscaldamento (a 100° per 15 minuti): parecchie volte s'usarono comparativamente amendue questi metodi di sterilizzazione. Il maggior numero delle esperienze, pertanto, fu fatto con *colture in brodo di carne di bue, peptonizzato e neutralizzato secondo gli ordinari precetti di* Kock. La *temperatura*, a cui d'ordinario verificossi lo sviluppo di tali colture, *fu di 25-30° C.* Il modo abituale di liberarle dai germi fu la *filtrazione*. A simili colture vanno quindi riferiti i risultati sperimentali, che si troveranno descritti senza indicazioni speciali sul genere di coltura adoperata. — Ecco, ora, altre condizioni di cui si sperimentò l'influenza:

a) Adoperare *substrati nutritivi di diversa natura o composizione*, come sostanze esclusivamente minerali, idrocarbonate, ecc., non era possibile per lo streptococco dell'erisipela, poichè questo non s'adatta a vivere in simili mezzi. Solo abbiamo fatto dei confronti tra la coltura in gelatina e quella in brodo.

b) Cercammo, invece, se la maggiore o minore *concentrazione del mezzo nutritivo* fosse un fattore da tenersi in conto nella produzione delle sostanze tossiche.

c) Trattandosi di un microrganismo facoltativo, qual'è lo streptococco dell'erisipela, si presentava l'opportunità di esaminare che azione esercitasse la *presenza o l'assenza dell'ossigeno atmosferico* sui prodotti di coltura del medesimo.

d) Studiammo inoltre l'azione della *temperatura*.

e) Infine tenemmo conto dell'*età* delle colture: e possibilmente dei *passaggi successivi* delle medesime. A questo proposito è bene ricordare — per chi sospettasse una possibile attenuazione delle nostre colture — che Fehleisen ha potuto dopo 17 generazioni e anche più, reinoculare questo streptococco sull'uomo e produrre così un'erisipela tipica.

Aggiungiamo, in ultimo, che abbiamo sempre fatto esperimenti di controllo, o inoculando negli animali identiche quantità dei medesimi materiali di coltura vergini di innesto, e in questo caso senza aver avuto alcun disturbo apprezzabile; oppure inoculando culture sterilizzate di saprofiti o di altri germi patogeni (colera, carbonchio), con

noi avuto per le mani, dallo streptococco piogeno, perocchè oggi si ritiene generalmente che tali differenze non abbiano alcun fondamento, Con gli innesti nel coniglio del nostro streptococco, che fu attinto da una flittene ancora chiusa di erisipela, noi abbiamo visto alcune volte dopo il rossore, talvolta anche senza il rossore, avvenire una formazione di pus: così come De Simone (sull'etiologia di una forma di piemia umana e suoi rapporti con l'erisipela, *Morgagni* 1885), inoculando nei conigli uno streptococco, che lui aveva ricavato invece da un piemico, vide sorgere ora degli ascessi, ora delle tipiche forme di erisipela. Del resto, riferiamo qui le parole scritte testè da un illustre batteriologo, che riassumono lo stato della questione su tale argomento: « L'infiammazione erisipelatosa e la suppurazione non sono pei loro caratteri istologici processi del tutto distinti tra loro, sibbene stadi evolutivi di un unico processo patologico: l'infiammazione essudativa acuta, — stadi evolutivi che noi vediamo spesso confondersi l'uno nell'altro. Non v'è quindi alcun fondamento per combattere l'idea, che un solo e medesimo microrganismo patogeno, allorchè, dotato tante volte di un picciol grado di energia vitale (cioè di virulenza), penetra negli strati superficiali resistenti della cute e vi si diffonde, produca solamente una flogosi siero-cellulare o siero-cellulo-fibrinosa; mentre, invadendo gli strati molli profondi della pelle con un alto grado di forza vitale (virulenza), vi determini infiltrazione purulenta ed una vera formazione di ascessi. In effetti, quasi tutti gli autori recenti (De Simoue, Hoffa, Biondi, Hjek v. Eiselsberg, Winkel) hanno dimostrato che il cocco dell'erisipela possa dare flogosi non solo puramente erisipelatosa, ma anche *purulenta* ». Baungarten, *Lehrbuch der mycologischen Pathologie*, 1887, p. 228.

risultato, o anche qui negativo, o positivo ma diverso da quello ottenuto con le colture sterilizzate di erisipela.

II.

L'azione dei prodotti di coltura dello streptococco dell'erisipela sull'organismo animale si esplica con notevoli alterazioni nella funzione del sistema nervoso. Nel complesso delle esperienze, da noi su vasta scala instituite sopra rane, cavie e conigli, abbiamo verificato che siffatti disordini nervosi possono manifestarsi sotto un duplice aspetto, in guisa da costituire due forme cliniche di avvelenamento nettamente distinte e ben determinate.

La prima è caratterizzata essenzialmente da fenomeni di paralisi; nella seconda, per l'opposto, sintomi convulsivi più o meno diffusi per tutto il corpo dominano la scena tossica.

Facciamo intanto sin da ora notare, che questa differenza nella manifestazione dei sintomi tossici non ha nessun rapporto coll'età o colla quantità di coltura adoperata. Una identica coltura, amministrata ad eguale dose, può in animali di specie diversa ed anche, sebbene più raramente, in animali della stessa specie produrre effetti nosograficamente differenti. Con una coltura filtrata al 16° giorno, per esempio, abbiamo ottenuta la forma convulsiva nelle cavie e nelle rane; la forma, invece, paralitica nei conigli: laddove una seconda coltura anche al 16° giorno, e preparata nelle identiche condizioni, produsse nelle rane e nei conigli la forma essenzialmente paralitica e nelle cavie la forma convulsiva associata a lieve grado di paresi degli arti.

Infine, con una coltura all'ottavo giorno, fatta nel vuoto, si ebbe in alcune rane la forma convulsiva, in altre la forma prevalentemente paralitica.

Descriveremo separatamente ciascuna di queste forme d'intossicazione.

Forma paralitica

Questa forma di avvelenamento è stata da noi riscontrata principalmente nelle rane e nei conigli.

In seguito alla iniezione, nelle rane, di 1 a 3 c. c. di liquido di coltura, il quadro tossico dapprincipio è rappresentato da stupore, che progressivamente aumenta fino al grado di coma, e molto frequentemente da dilatazione abbastanza marcata della pupilla. Le rane perdono la normale vivacità, non saltano più, non si muovono dal luogo ove si trovano, ed inclinano la testa sul tavolo come se fossero prese da sonnolenza: frattanto, tranne il torpore generale e la midriasi, non si osserva alcun disturbo nè della motilità nè della sensibilità; l'animale può reagire alle forti stimolazioni col salto, che esegue però con ritardo e con grande lentezza.

Tale stato di depressione delle forze nervose persiste da 20 minuti a 5 ore circa; quindi al sopore si associa la paresi degli arti posteriori, che presto si estende anche al treno anteriore. I movimenti volontari allora sono notevolmente indeboliti, mentre la eccitabilità riflessa è ancora conservata, presso a poco come nelle condizioni normali. Le rane, difatti, situate nel decubito dorsale, eseguono per pochi secondi piccoli movimenti associati degli arti: ma non riescono mai a riprendere la loro ordinaria posi-

zione: stimolate fortemente, o con stimoli meccanici (punture), o con stimoli chimici (acido solforico), si agitano e tentano di muoversi, trascinando però il treno posteriore.

I fenomeni paralitici, una volta iniziati, progrediscono in ogni caso rapidamente; d'ordinario in meno di 5-15 minuti la perdita dei movimenti volontari e riflessi è completa: l'eccitabilità riflessa è però l'ultima ad estinguersi. In queste condizioni gli arti sono flaccidi e, sollevati, cadono di peso; qualsiasi stimolazione chimica o meccanica riesce inefficace, la respirazione è arrestata; sicchè le rane sembrano in apparenza morte.

Diciamo « *apparentemente morte* », giacchè, se si mette il cuore allo scoperto, quando già è avvenuta la paralisi motoria e la completa scomparsa dei riflessi, lo si trova che pulsa ancora con ritmo alquanto rallentato, ma con sufficiente energia.

Questo fatto ci dimostra, che colla perdita totale dei movimenti volontari e riflessi la vita non è peranco estinta, e che tali alterazioni funzionali, assolutamente indipendenti da disturbi circolatorii, debbonsi riferire del tutto ad un'azione venefica dei prodotti di coltura sull'apparato d'innervazione centrale o periferico od anche sui muscoli.

I risultati delle esperienze, da noi instituite per stabilire il meccanismo di detta azione tossica, ci mettono in grado di affermare, che i prodotti di coltura non determinano la paralisi motoria distruggendo la contrattilità dei muscoli striati e la eccitabilità dei nervi motori; al contrario, il momento nosogenetico dei fenomeni tossici è esclusivamente l'avvelenamento dei centri encefalo-midollari.

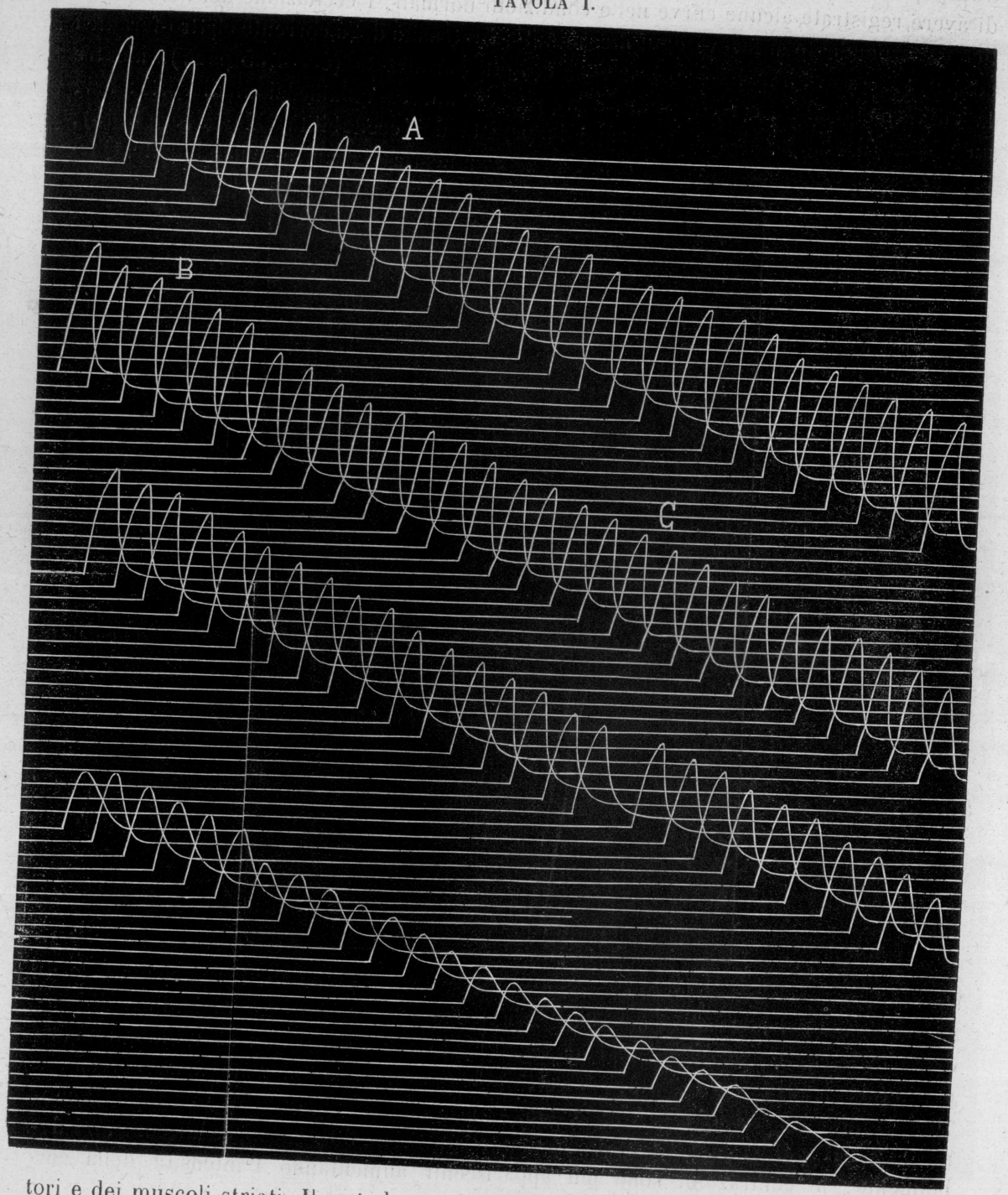
Una esperienza molto semplice basta per sè sola ad eliminare senza dubbio alcuno una partecipazione dei nervi periferici e dei muscoli nella genesi della paralisi. Se, immediatamente dopo la perdita totale dei movimenti, si mette a nudo lo sciatico di un lato col rispettivo muscolo gastrocnemio e si saggia colla corrente elettrica la eccitabilità dell'uno e la irritabilità dell'altro, si trova che tanto il nervo quanto il muscolo rispondono con contrazioni molto vive allo stimolo elettro-faradico, sia che questo si faccia agire direttamente sul muscolo, sia che lo si applichi sul tronco del nervo. Anzi, se, prima della iniezione, si era misurata mediante la slitta graduata di Du-Bois-Reymond l'intensità minima di corrente necessaria per fare contrarre il muscolo gastrocnemio, ripetendo, a paralisi completa, la eccitazione del nervo e del muscolo col medesimo grado di corrente, si accerta che il nervo conserva ancora la sua azione sul muscolo da esso innervato e che questo mantiene ugualmente inalterata la sua contrattilità.

Si deduce da questo risultato sperimentale, che la paralisi deve essere di origine centrale.

Ma, se i nervi ed i muscoli non concorrono alla genesi della paralisi, non vogliamo con ciò rigettare *a priori* qualsiasi azione dei prodotti di coltura su quelli apparati. Essi perdono rapidamente le loro proprietà fisiologiche; sicchè, in un periodo più avanzato dell'avvelenamento, cioè 15-40 minuti dopo la paralisi, se si stimolano colla corrente elettrica i nervi sciatici ed i muscoli gastrocnemii, quelli hanno perduta la eccitabilità, questi la irritabilità. I muscoli però sono gli ultimi ad essere paralizzati; essi difatti, direttamente irritati, possono ancora per pochi minuti contrarsi debolmente, quando già la eccitazione del nervo era riuscita affatto inefficace sul muscolo corrispondente, pur elevando a 95° l'intensità della corrente.

Questi fatti trovano una valida conferma nelle tavole miografiche, che qui riportiamo; esse ci fanno inoltre con esattezza valutare le modificazioni minime, che durante il corso dell'azione tossica avvengono nelle proprietà fisiologiche dei nervi mo-

Tavola I.



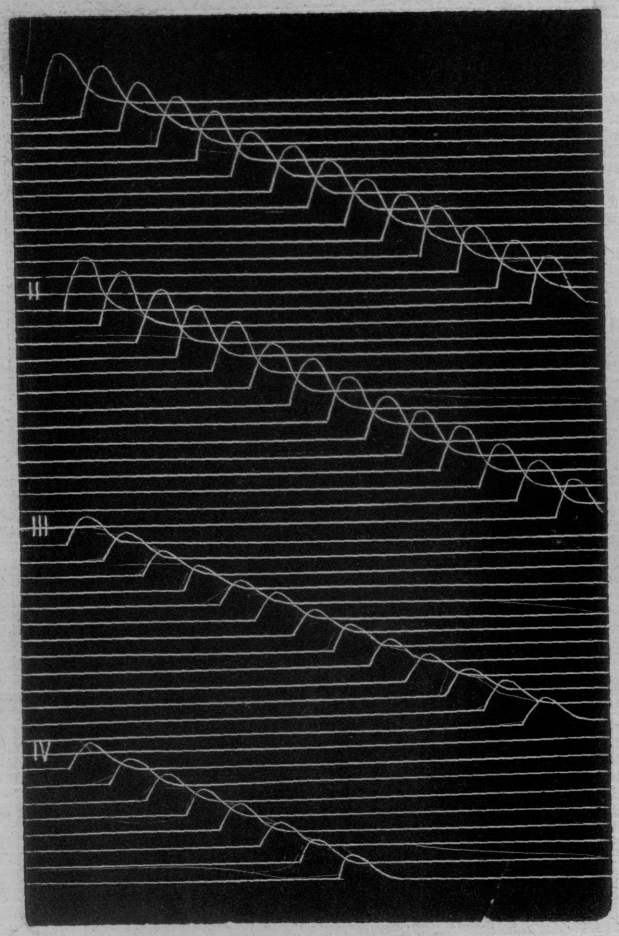
tori e dei muscoli striati. Il metodo sperimentale adoperato in queste ricerche è stato identico a quello che uno di noi ha in altra occasione descritto [1]). — Le curve, conte-

[1]) Traversa, *Azione biologica e terapica della strofantina* (*Progresso Medico*, 1888).

nute nella tavola 1ª, sono state ricavate mediante il miografo semplice e diretto di Marey dal gastrocnemio di una rana del peso di gram. 55, alla quale si erano alle ore 2,40 pom. iniettati nella cavità addominale 2 c. c. di una cultura al 10° giorno, filtrata e precedentemente riconosciuta molto attiva. La iniezione è stata fatta in A, dopo di avere registrate alcune curve nelle condizioni normali; l'eccitazione del nervo sciatico corrispondente si faceva ogni due minuti; l'intensità della corrente elettro-faradica adoperata era di 53°. Al segno B la rana era già paralizzata (ore 3,35 pom.), mentre la curva miografica, come si vede, non presenta ancora modificazioni di sorta: ma, quando in C alla paralisi si aggiunge la perdita dell'eccitabilità riflessa (ore 3,48), l'altezza della linea verticale o di contrazione comincia a diminuire sensibilmente. Que-

TAVOLA II.

(*continuazione*)

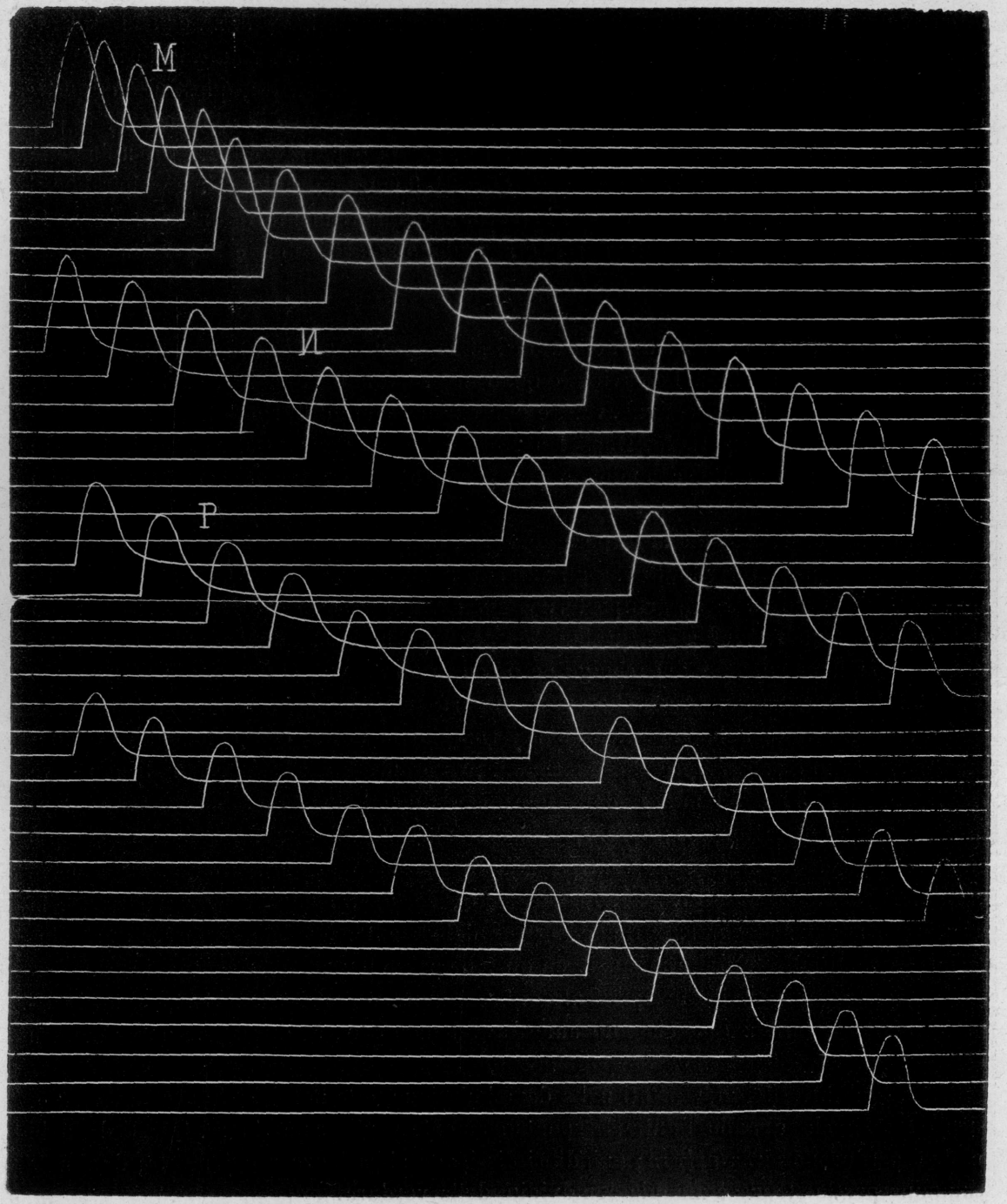


sta diminuzione in prosieguo si rende progressivamente più evidente: anche la fase di rilasciamento del muscolo si modifica; essa, come appare benissimo dalla linea discendente delle curve successive, si compie alquanto più lentamente. In ultimo il nervo perde (ore 4,20) la eccitabilità, per cui, anche elevando la intensità della corrente a 100°, la stimolazione di esso rimane senza alcun effetto sul muscolo. — In questo momento il gastrocnemio, irritato direttamente con CF = 80°, è capace di contrarsi debolmente; le contrazioni sono più appariscenti aumentando l'intensità della corrente a 95°.

Per controllo, si isola lo sciatico dell'altro lato e si mette nello stesso tempo il tendine del gastrocnemio corrispondente in relazione col miografo. Il nervo si trova

ugualmente ineccitabile; adattando invece le punte dell'eccitatore direttamente sul muscolo, questo è ancora irritabile allo stimolo della CF = 86° e ci permette registrare una serie di curve, di cui riportiamo talune nella tavola II.

TAVOLA III.



M, iniezione — N, paralisi dei movimenti volontari — P, abolizione della eccitabilità riflessa.

La tavola III. è stata ottenuta sopra una rana del peso di grammi 49, in seguito alla iniezione di 2 c. c. di una coltura al 6° giorno, fatta nel vuoto. La iniezione è stata

durante la crisi, si presenta col corpo irrigidito e col capo fortemente ripiegato sul dorso.

In entrambi i casi, questo modo brusco d'invasione dello spasmo avviene in forma di parossismi, i quali possono ripetersi ad intervalli più o meno lunghi, conservando non di rado in ciascuna circostanza un andamento decisamente tipico; tra un parossismo e l'altro passa uno spazio di tempo, in cui la rana sembra affatto paralizzata; gli arti sono completamente rilasciati, flaccidi, e vi si osservano ad intermittenza lievi spasmi clonici e contrazioni fibrillari dei muscoli, particolarmente delle cosce. Frequentemente però al primo parossismo d'invasione seguono solo spasmi più o meno generalizzati di carattere essenzialmente clonico e qualche volta clonico-tonico.

Infine, nell'avvelenamento a *forma convulsiva*, si può osservare anche un grado più o meno pronunziato di miosi.

Qualunque sia il modo di manifestarsi, del resto variabilissimo, delle convulsioni spasmodiche ed il loro decorso, queste, trascorsi 20 a 45 minuti dalla loro comparsa, diminuiscono gradatamente d'intensità e di estensione e riprendono il carattere clonico: infine, a capo di 1 a 2 ore cessano del tutto. Rimane allora la paralisi generale degli arti, tanto che le rane, in queste condizioni, sembrano addirittura morte. Se si mette a nudo il cuore, lo si trova ancora pulsante più o meno vivacemente e con mediocre frequenza.

A questo periodo di morte apparente, o segue la morte reale, ovvero, come molte volte abbiamo verificato, il ritorno allo stato normale.

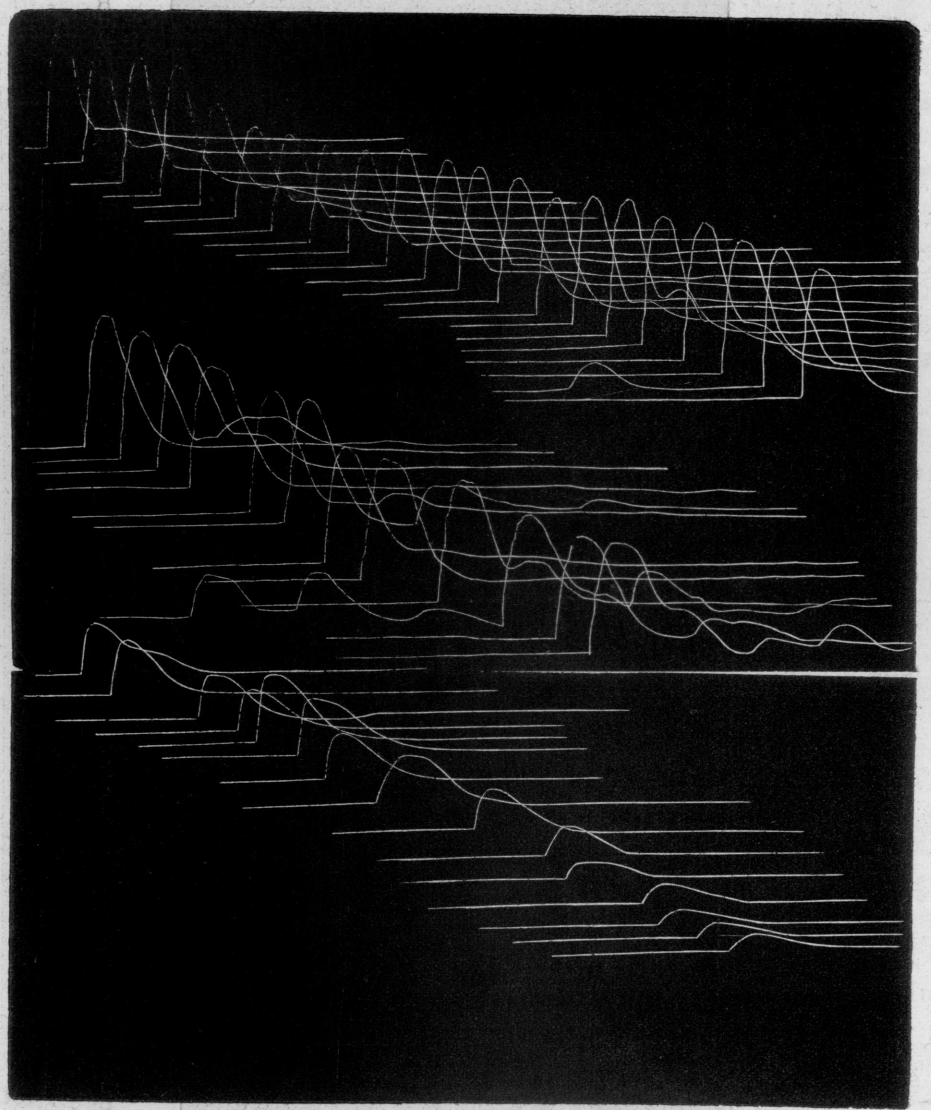
I fenomeni, che accompagnano il ritorno alle condizioni normali, differiscono da quelli che in circostanze analoghe si osservano nell'avvelenamento stricnico. In questa specie d'intossicazione, come descrive Vulpian e come noi stessi abbiamo ripetute volte osservato, avviene, prima del ristabilimento completo, una nuova e lunga fase di attacchi convulsivi più o meno violenti: nell'avvelenamento per le sostanze solubili, contenute nelle colture sterilizzate di erisipela, manca invece questa distinzione. Tali sostanze, al contrario, si comportano, allorquando riescono convulsivanti, come la picrotoxina, colla quale in questo caso la loro azione ha, almeno nosograficamente, una grande analogia. I fenomeni di paralisi cioè e le contrazioni fibrillari, che durante questa fase paralitica si osservano più evidentemente nei muscoli degli arti posteriori, a poco a poco si dileguano, e le rane, dopo 5 a 12 ore, sono completamente ristabilite; persiste però un certo torpore dei movimenti volontarii, che anch'esso sparisce a capo di 24 ore.

Durante il decorso dell'avvelenamento i nervi motori ed i muscoli, come nell'intossicazione a forma paralitica, si mantengono eccitabili: solo verso la fase terminale i nervi possono d'ordinario aver perduto la eccitabilità, mentre i muscoli conservano ancora la contrattilità. In seguito però, se la rana muore, alla ineccitabilità dei nervi segue, dopo poco tempo, la perdita della contrattilità muscolare; al contrario, se l'animale supera la crisi tossica, i nervi gradatamente riaquistano la eccitabilità sino a riprendere completamente, col ritorno dei movimenti volontari, la loro azione sopra i muscoli.

Le tavole IV. e V. mostrano modificazioni importanti nella funzione dell'apparato nerveo-muscolare. La prima è stata ricavata da una rana con convulsioni prevalentemente cloniche. Come si può valutare dalle curve relative, il muscolo ad ogni eccitazione

del nervo risponde, in un primo periodo dell'avvelenamento, con una contrazione di più lunga durata, per cui l'angolo superiore diviene gradatamente molto ottuso; inoltre la fase di rilasciamento ha luogo con minore rapidità ed è spesso interrotta da nuove e piccole contrazioni. In un secondo stadio poi, durante il quale collo scomparire delle crisi convulsive subentra la risoluzione muscolare, il nervo perde a poco a poco le eccitabilità; sicchè, aumentando l'intensità della corrente a 92°, il muscolo risponde con contrazioni minime ed appena apprezzabili. La rana di quest'esperienza è sopravvis-

Tavola IV.

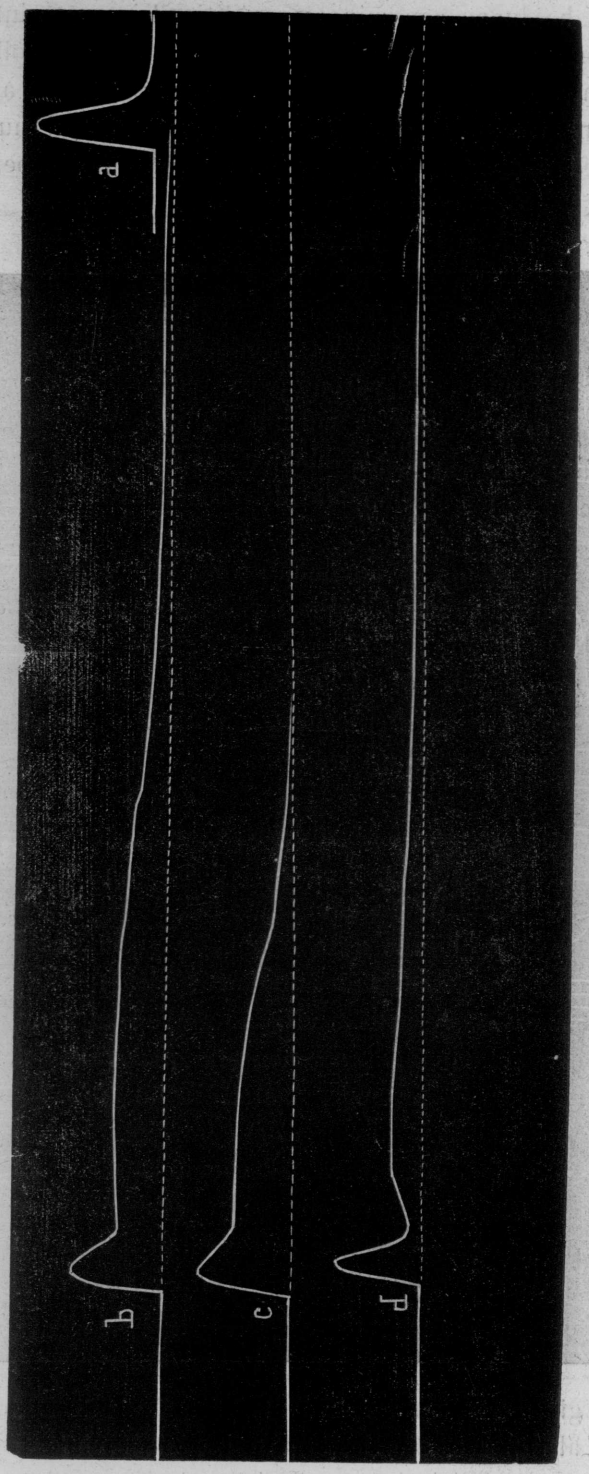


suta; la mattina del giorno seguente fu trovata perfettamente ristabilita. La seconda è stata ottenuta da un'altra rana, in cui alla paralisi dei movimenti volontari si aggiunsero contratture e spasmi tonici: è notevole in queste curve l'estrema lentezza, colla quale ad ogni contrazione segue il rilasciamento del muscolo.

Non meno evidenti sono stati i fenomeni tossici nelle cavie, tutte le volte che le

colture, prive sempre di germi vivi, riuscirono in esse a determinare una forma di veneficio con andamento prevalentemente convulsivo.

TAVOLA V.



a, normale — *b*, *c*, *d*, dopo l'iniezione, nel peritoneo, di un c. c. e mezzo di coltura al 10° giorno fatta nel vuoto (filtrata).

Ecco, in riassunto, ciò che in questi animali abbiamo osservato, adoperando dosi di 5 a 15 c. c. di liquido per iniezione ipodermica od intraperitoneale. Trascorsi 30 a 50 minuti, oltre il solito torpore, che anzi nelle cavie, per natura eccitabilissime, è molto

marcato, si ha un'agitazione muscolare, cui seguono una specie di tremore, massime della testa e degli arti, e di tratto in tratto scosse violente ed istantanee di tutto il corpo. Più tardi le convulsioni diventano più forti: e, mentre in sulle prime colpiscono parzialmente or l'una or l'altra regione del corpo conservando sempre il carattere clonico, poscia si generalizzano ed assumono la forma di parossismi, durante i quali la testa si estende sul collo e gli arti anteriori eseguono una serie di movimenti metodici e coordinati (spasmi statici, coatti o coordinati) che hanno per effetto un *movimento ad indice di orologio*, per cui l'animale, facendo punto fisso il treno posteriore, si trascina da destra verso sinistra seguendo una circonferenza.

A partire da questo momento, i movimenti volontari sono aboliti; gli animali non si rialzano più, rimangono coricati sul ventre cogli arti divaricati e col muso poggiato sul pavimento. Quasi ad ogni istante offrono però contrazioni cloniche più o meno violente e diffuse a vari gruppi muscolari, e, ad intervalli, sopravviene un accesso spasmodico, durante il quale si osserva, come abbiamo testè detto, il movimento ad indice. Frattanto la respirazione è manifestamente disturbata ed il cuore batte con minore frequenza.

Dopo due ore dall'iniezione, i movimenti volontari cominciano gradatamente a ritornare, gli spasmi clonici e l'ansia respiratoria si dileguano; l'animale si regge bene sull'estremità, cammina e prende dell'alimento. La risoluzione nel principio non è mai completa; rimane una certa difficoltà e lentezza del cammino, qualche sussulto muscolare ed un lieve grado di tremolio. Però questi sintomi presto spariscono, sicchè le cavie a capo di 3 a 4 ore sono del tutto ristabilite.

Per quale meccanismo nella forma suddetta di avvelenamento si generano questi sintomi di eccitamento dell'apparato motorio? E primieramente le crisi spasmodiche dipendono, nel nostro caso, da irritazione ed esagerazione di eccitabilità degli apparati motorii periferici, ovvero da uno stato di maggiore eccitamento funzionale dei centri motori, esistenti lungo l'asse encefalo-midollare?

A tale domanda, abbiamo cercato di rispondere con una duplice serie di esperimenti. Nella prima sperimentammo sopra rane, alle quali prima della iniezione, si era tagliato in alto il tronco di uno dei nervi sciatici: in tal guisa si sopprimeva nell'arto posteriore corrispondente qualsiasi influenza dei centri nervosi; mentre, non essendovi ostacolata la circolazione e quindi l'arrivo dei principii tossici in contatto coi muscoli e colle terminazioni periferiche dei nervi motori dovrebbero in esso manifestarsi i movimenti spasmodici, qualora questi fossero per avventura di origine periferica. In una seconda serie di esperienze, per lo contrario, furono preparate delle rane alla Bernard; in alcune s'impedì, mediante la semplice ligatura dell'arteria iliaca, che in uno degli arti pervenissero col sangue i principi tossici; in altre si legò, per lo stesso scopo, in massa la parte superiore di una delle cosce, ad eccezione del nervo sciatico, affinchè l'arto legato non avesse col resto del corpo comunicazione vasale ma soltanto comunicazione nervosa.

Or bene in quesli esperimenti costantemente si ottenne che, nelle rane operate soltanto di sezione del nervo, tutte le varie parti del corpo vennero colpite da contrazioni spasmodiche di carattere clonico o clonico-tonico, ad eccezione dell'arto posteriore, in cui si era praticata la sezione del nervo; questo arto rimase per tutto il de-

corso dell'avvelenamento assolutamente immobile. Invece nelle rane, sulle quali si era in uno degli arti intercettata soltanto la circolazione, lasciando integra ogni comunicazione nervosa, i fenomeni convulsivi invasero anche i muscoli dell'arto legato.

Questi risultati bastano per affermare, che le crisi convulsive sono dovute ad un'influenza dei prodotti di coltura sugli apparati motori centrali.

Per stabilire su quale sezione dei centri nervosi fosse localizzata quest'azione convulsivante, abbiamo sperimentato sopra rane, cui si era dapprima sezionato trasversalmente il midollo spinale nella regione dorsale, al di sotto dell'origine apparente dei nervi brachiali, e poscia praticata al ventre o agli arti posteriori la iniezione del liquido di coltura. I fenomeni convulsivi in tali casi si manifestarono, assumendo la loro fisonomia caratteristica, nella parte anteriore del tronco; invece mancarono affatto negli arti posteriori e nei muscoli della porzione del tronco situata al di sotto della sezione del midollo.

Questo fatto ci autorizza ad escludere recisamente qualsiasi partecipazione del midollo spinale nella genesi delle crisi convulsive ed a pensare piuttosto ad un'azione sopra i centri encefalo-bulbari.

Si deduce da ciò, che l'azione convulsivante delle sostanze tossiche elaborate nei terreni di coltura dallo Strep. Erysipelatis, differisce da quella della stricnina non solo, come abbiam visto, dal lato del nosografismo, ma anche dal punto di vista del meccanismo di azione. La stricnina difatti colpisce in tutta la sua lunghezza l'asse bulbo-midollare; e gli spasmi convulsivi invadono tutte le parti del corpo, non escluso il treno posteriore quando si sia precedentemente fatta la sezione trasversale del midollo spinale.

Secondo le nostre ricerche, il cervello propriamente detto non prende parte alcuna nella produzione dei fenomeni tossici; difatti nè l'asportazione di esso, fatta durante l'avvelenamento, modifica il carattere o l'intensità delle crisi convulsive, nè l'ablazione degli emisferi cerebrali medesimi, fatta prima che si praticasse l'iniezione, impedisce per nulla la produzione dei sintomi convulsivi. Le crisi spasmodiche invadono ugualmente tutto il corpo, sia che le rane abbiano gli emisferi cerebrali integri, sia che questi sieno stati in precedenza asportati. Parimenti le convulsioni generali avvengono anche quando si sieno prima distrutti i lobi ottici, i peduncoli cerebrali, il cervelletto. Invece le convulsioni cessano completamente ed all'istante, quando si distrugge il bulbo rachidiano.

Sicchè bisogna conchiudere, che i prodotti di cultura agiscono esclusivamente sul bulbo, almeno nelle rane, per determinare questa forma speciale di avvelenamento. I disordini motorii, osservati nel coniglio e nella cavia, parlerebbero a favore di tale localizzazione anche in questi animali.

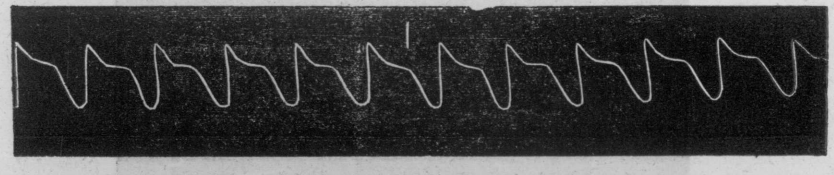
I principii chimici, contenuti nei terreni di coltura, mentre possedono un'azione tossica predominante sul sistema nervoso centrale, influenzano poco la funzione del cuore, almeno sino ad un periodo abbastanza inoltrato dall'avvelenamento.

Le esperienze cardiografiche, che abbiamo fatte, ci hanno mostrato che l'attività cardiaca sino al momento, in cui avvengono la paralisi o le crisi convulsive, non su-

bisce alcuna modificazione apprezzabile sia nel ritmo sia nella forza, se si eccettui una lieve riduzione numerica delle pulsazioni ed una sensibile dimunizione di forza della contrazione ventricolare. Solo dopo 25 a 40 minuti, dacchè i fenomeni paralitici o spasmodici si sono definitivamente stabiliti, insorgono aritmie atipiche ed intermittenze; l'energia sistolica del ventricolo si deprime, la frequenza diminuisce sempre dippiù, ed in ultimo il cuore, trascorse 2 a 3 ore dall'iniezione, si arresta in diastole, dopo che la rana è interamente paralitica, e che tanto i nervi quanto i muscoli hanno perduto le loro proprietà fisiologiche.

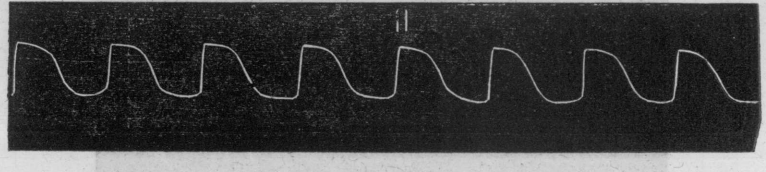
Presentiamo, perchè si possa apprezzare lo stato funzionale del cuore durante l'avvelenamento, una serie di curve cardiografiche ottenute mediante la pinza cardiaca del Marey su di una robusta rana del peso di grammi 54, nella quale il quadro tossico a forma prevalentemente paralitica ebbe un decorso abbastanza rapido.

La curva 1ª è stata registrata alle ore 11,10 ant., prima che si fosse fatta agli arti la iniezione di 2 c. c. di liquido di cultura al 16° giorno; l'iniezione ha luogo alle ore 11,15 ant.



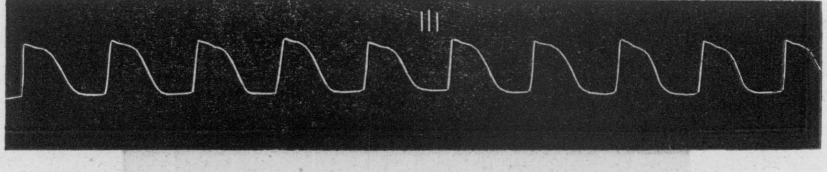
Numero delle pulsazioni 45 a minuto primo.

La curva 2ª è stata inscritta alle ore 12,42, quando già erasi verificata la paralisi dei movimenti volontarii.



Numero delle pulsazioni 36 a minuto primo.

La curva 3ª è stata presa alle ore 1,7 pom. cioè 25 minuti dopo dell'abolizione completa dei movimenti volontari e riflessi.

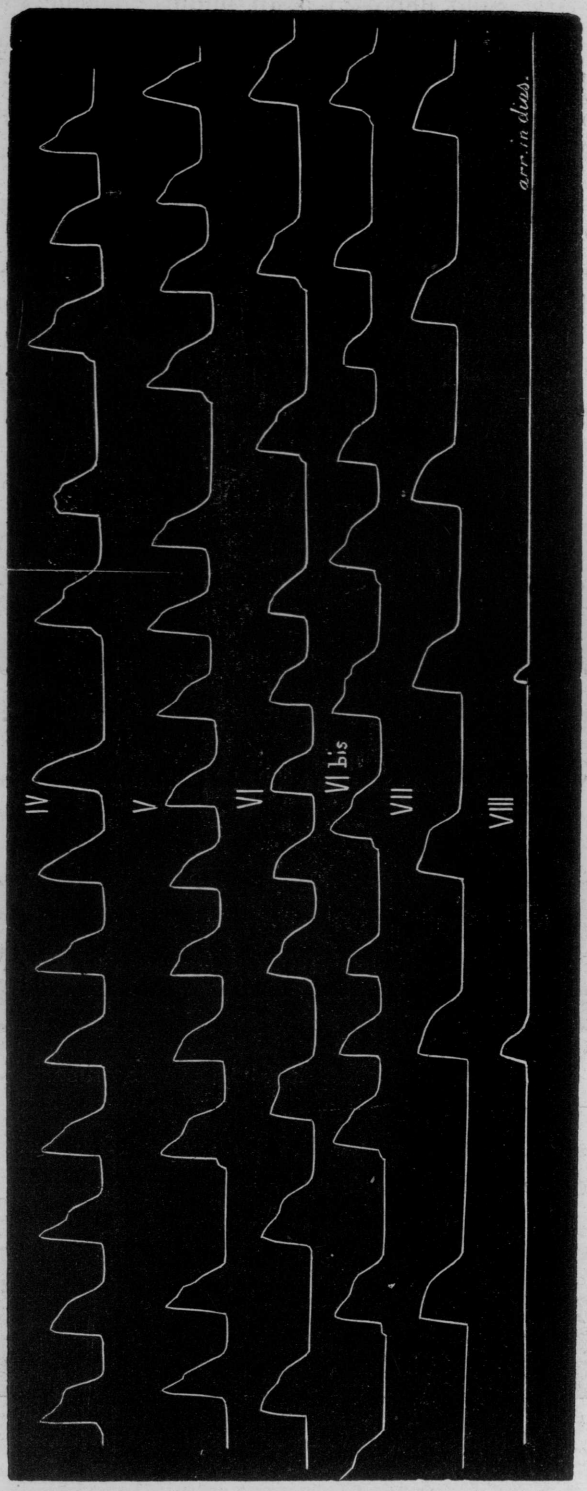


Numero delle pulsazioni 39 a minuto primo.

Come si può vedere, tranne un modico rallentamento ed una lieve diminuzione dell'energia della contrazione, le pulsazioni non offrono modifiche degne di nota.

Infine, come appare dai tracciati 4°, 5°, 6°, 7°, che rappresentano le condizioni

degli atti funzionali del cuore nei diversi periodi successivi, le pulsazioni diventano gradatamente più rare per la lunga durata della diastole ventricolare, aritmiche, in-



termittenti, sino a tanto che alle ore 2,26 pom. si giunge, come dimostra la curva 8ª, all'arresto definitivo delle diverse parti del cuore (seni e ventricolo) in diastole.

Il ventricolo, arrestato, è ancora eccitabile; esso è capace, in seguito a stimolazione elettrica o meccanica, di compiere un'ultima contrazione.

Tutto sommato, l'azione dei prodotti di coltura sul cuore è molto debole e lenta; esso è l'ultimo a morire.

Parimenti, un'influenza poco notevole hanno questi prodotti di coltura sulla *temperatura*. In generale noi non osservammo nelle cavie e nei conigli alcun disturbo termico; solo eccezionalmente vi fu qualche animale che presentò un'elevazione febbrile di poco più che un grado, e in tal caso la detta elevazione avvenne con molta rapidità, e con pari rapidità ebbe a dileguarsi; in qualche altro animale, invece, notossi un sensibile abbassamento della temperatura.

I fenomeni tossici, che abbiamo descritti, si sono ottenuti con colture di varia *età*, a cominciare da quelle aventi 2 giorni di vita, fino a quelle di 35 a 40 giorni. Però facciamo osservare che alcune volte con colture di qualsiasi età, ottenute in condizioni apprezzabilmente identiche a quelle di altre colture, dotate di potere tossico, abbiamo invece constatato negli animali effetti quasi negativi, salvo un torpore dei movimenti volontari e un grado di sopore più o meno pronunziato, che dopo un certo tempo si dileguavano. Una simile *incostanza* di effetti non può essere riferita che o alla resistenza individuale o alle condizioni intime di ogni singola coltura; condizioni che in parte sono sfuggite ai nostri apprezzamenti, ma in parte han potuto essere da noi valutate. A queste condizioni accenneremo ora brevemente, perocchè dovremo tornare su di esse nel capitolo seguente, dove si vedrà il gran valore ch'esse acquistano per la spiegazione di molti fatti clinici riguardanti l'erisipela.

L'*età* dunque, come abbiamo detto, non esercita una notevole influenza sul grado di tossicità di tali colture. Del pari mostrasi priva d'influenza la *concentrazione* del substrato nutritivo: noi abbiamo, difatti, coltivato lo streptococco in estratto di carne molto denso e addizionato di una forte quantità di peptone (4-5 %); la coltura vi si è svolta rigogliosamente, ma essa non ha presentato un potere tossico apprezzabilmente diverso da quello delle colture adoperate ordinariamente. Solo possiamo notare che in terreni solidi come la gelatina nutritiva, dove del resto lo streptococco non ha che un magro sviluppo, formasi una quantità di prodotti velenosi assai minore che nel brodo; perocchè, a parità di tutte le altre condizioni, ottenemmo dalla coltura in gelatina raramente fenomeni tossici, e solo in forma assai mite.

Una influenza molto importante invece, sulla produzione di sostanze tossiche nelle colture di erisipela, l'esercitano il *calore* e la *presenza* o *l'assenza dell'ossigeno*. L'azione del *calore* manifestasi già nelle colture a 37°, le quali, *caeteris paribus*, mostraronsi per lo più inattive sugli animali, o non produssero che una forma fugace e incompleta d'avvelenamento. Quest'influenza deleteria del calore, che agisce a 37°, impedendo od ostacolando la produzione dei suddetti prodotti, può anche, ad un grado maggiore, esercitarsi sui prodotti già formati di colture ordinarie, alterandoli o distruggendoli. Quante volte, infatti, per liberare le colture dai germi vivi siamo ricorsi, invece che alla filtrazione, alla sterilizzazione mediante il calore (vapor d'acqua a 100° per 15'), abbiamo ottenuto dei liquidi per lo più sforniti, o quasi, di qualsiasi azione velenosa.

Abbiamo sperimentata l'influenza dell'*ossigeno* facendo delle colture nel vuoto. Sebbene anche tra siffatte colture ci fossimo imbattuti in qualcuna che mostrossi ineff-

ficace, pure avemmo a constatare con chiarezza che, allorquando esse erano attive, superavano sempre in intensità tossica le colture fatte parallelamente in presenza dell'ossigeno atmosferico. Questo fatto c'indusse a credere, che il meccanismo d'azione dell'ossigeno in tale fenomeno dovesse probabilmente ricercarsi in una facile *ossidabilità* delle sostanze tossiche prodotte dallo streptococco dell'erisipela: per cui tali sostanze sarebbero ossidate a mano a mano che si formano nelle colture all'aria, mentre verrebbero ad accumularsi nelle colture fatte nel vuoto. Ad avvalorare codesta idea, abbiamo lasciato all'aria per alcuni giorni delle colture sterilizzate, sia ottenute in presenza dell'ossigeno, sia nel vuoto, e il cui potere tossico era stato previamente verificato; or bene, abbiamo potuto constatare che in simili colture il potere tossico andava scemando, fino a scomparire interamente dopo 2-4 giorni.

III.

Quali conseguenze possono ricavarsi dalle cose esposte nel capitolo precedente per la patogenesi ed il quadro clinico dell'erisipela? A noi pare che vi si trovi la spiegazione di molti fenomeni finora oscuri o male interpretati.

Chi voglia distinguere nell'erisipela due serie di fatti, i fatti *locali* e quelli *generali*, vedrà che, mentre i primi sono oggi abbastanza ben conosciuti, dei secondi si sa poco o nulla. Fin da quando, or sono pochi anni, è stato scoverto l'agente di quest'infezione, lo strep. erysipelatis, tutti gli osservatori si son dati ad indagare l'azione da esso esercitata sui tessuti che ne sono colpiti; e da queste indagini numerose e minute è venuto fuori, se non completo, almeno abbastanza chiaro il concetto dell'azione locale di tale microrganismo.

Ma, d'altra parte, i fenomeni *generali*, che sorgono nell'organismo animale per effetto dell'infezione erisipelatosa, sono rimasti, nella corrente degli studi attuali, quasi del tutto accantonati. Eppure, se essi sono in alcuni casi trascurabili, in altri dominano la sindrome clinica e appaiono tali da non potersi riferire, per la gravità loro, ai limitati disturbi locali. In tutti i trattati di patologia sull'erisipela [1]), si trova descritto il seguente cortèo fenomenico, che accompagna l'infezione: *febbre* più o meno alta, spesso altissima, *disturbi nervosi sensoriali* (cefalea, sonnolenza o insonnia, coma), *disturbi di eccitazione motoria* (sussulti tendinei, contratture, contrazioni cloniche o toniche), talvolta *nausee e vomiti*, in alcuni casi *delirio furioso*, e altri sintomi proprii delle gravi affezioni del sistema nervoso centrale. A spiegare siffatti fenomeni, si son messe in campo varie ragioni, tutte puramente ipotetiche: alcuni autori li hanno riferiti direttamente all'azione della temperatura elevata; altri all'irritazione cutanea, poichè li han visti sparire d'ordinario insieme coi sintomi cutanei; altri ai disturbi circolatori che seguono, specialmente nell'erisipela del capo, alla tumefazione ed all'infiltramento delle parti; altri, infine, ad una propagazione del processo infiammatorio alle meningi, ad una *meningite*, cioè, complicante l'erisipela.

Noi abbiam posto fine a tali controversie, con le inoculazioni negli animali di colture sterilizzate dello streptococco dell'erisipela, perocchè così si è potuto *riprodurre*

[1]) Volkmann, *Dell'Erisipela* (nella collezione di Pitha e Billroth, Vol. 7, parte II, Sez. II). — D'Antona, *Sulle infezioni comuni ed acute chirurgiche* (Trattato aggiunto al Nélaton) — Zuelzer, *Erisipela* (nella collezione di Ziemssen, Vol. II, parte II).

il quadro clinico dei fenomeni generali, sopprimendo i fatti infiammatorii locali. La nettezza dei risultati ottenuti in tal modo ci permette di escludere pienamente tutte le ipotesi sopra cennate, compresa quella riguardante l'azione della temperatura, perchè la febbre non trovossi nelle nostre esperienze in alcun rapporto con l'insorgenza dei fatti generali. Abbiamo invece la dimostrazione chiara, che codesti fatti sieno dovuti all'assorbimento ed all'azione esclusiva dei prodotti tossici, elaborati dal germe specifico, su determinate località dell'organismo.

Senonchè, potrebbe qui sorgere il dubbio, *se l'intossicazione, provocata da noi sperimentalmente, corrisponda all'intossicazione che avviene clinicamente.* È facile, però, dileguare questo dubbio. Basta dare uno sguardo alla forma sperimentale più comune, che noi abbiamo chiamata *paralitica*, per accertarsi del suo perfetto riscontro nel maggior numero dei casi clinici. Lo stupore, il coma, il facile ritorno allo stato normale, e, quando si è verificata, l'elevazione rapida della temperatura—sintomi, che noi abbiamo osservato infinite volte nei conigli, nelle cavie e nelle rane,—sono d'altra parte i fatti generali che più frequentemente accompagnano l'erisipela nell'uomo. Se la paralisi, tanto frequente e caratteristica nelle rane colpite da questa forma tossica, e che rappresenta forse di questa forma lo stadio culminante, sembra mancare di riscontro nell'uomo, un'osservazione rigorosa della letteratura dimostra che in alcuni casi ve n'è qualche accenno; citeremo fra gli altri un caso di Holm [1]), di una forma grave di erisipela, in cui alla pressione sorgeva *contrazione idio-muscolare,* segnatamente al gran pettorale, al deltoide ed al bicipite. Or che cosa è la contrazione idio-muscolare se non un principio di paralisi? [2])

L'incostanza e, ad ogni modo, la poca entità della febbre nell'intossicazione da noi prodotta, anzi in taluni casi l'abbassamento della temperatura, si spiegano per la ragione oggidì nota, che la febbre sia in generale la reazione delle cellule contro i batteri penetranti nell'organismo, e che essa manchi per lo più quando codesta lotta non ha luogo; mentre è noto, d'altra parte, che l'azione esclusiva di sostanze tossiche nel corpo animale è tale da deprimere piuttosto i poteri nutritivi organici, anzichè esaltarli [3]).

Un parallelo non meno esatto può stabilirsi tra la forma sperimentale più rara, da noi detta *convulsiva*, con la forma clinica contrassegnata da fenomeni di eccitazione, anch'essa meno comune. Sono citati nella letteratura casi a dirittura classici di questa forma. Volkmann parla di un caso, in cui l'infermo fu preso da delirio, e poi da furore tale, che fu necessario adoperare la camicia di forza; pure quest'infermo guarì [4]). La epidemia descritta da Schönlein distinguevasi principalmente per questi gravi sintomi cerebrali, che il più delle volte duravano parecchi giorni [5]). Colin narra di un infermo, in cui i delirii durarono 10 giorni con *coma vigile*, *sussulti tendinei* e *de-*

[1]) Riferito da Zuelzer (l. c., pag. 380).

[2]) V. Richet, *Physiologie des muscles et des nerfs.* Paris 1882, p. 79, 80.

[3]) V. Cantani (sull'infezione, *Addizione* al Niemeyer, 1866), il quale già fin da molti anni ha espresso simili concetti ed ha descritto una forma di *tossicemia fulminante* in parecchie infezioni, nella quale forma può avvenire perfino il collasso, e la morte, prima che arrivino a svilupparsi i sintomi della malattia.

[4]) Volkmann (l. c., p. 149).

[5]) Riferito da Zuelzer (l. c., p. 380).

fecazioni involontarie; anche quest'infermo guarì [1]). In un altro caso, Jules Simon osservò un'intensa erisipela della faccia, in cui le mascelle stavano serrate, come per trisma [2]). — L'impressione di questi e simili fenomeni sui patologi è stata sempre così grande e inesplicabile, che la più parte di essi hanno ritenuto come cosa da non potersi revocare in dubbio, che in siffatti casi si trattasse di *propagazione del processo infiammatorio alle meningi ed agli organi nervosi centrali.* E sebbene le autopsie non avessero confermato codesta veduta teoretica, perocchè Trousseau ed altri, sezionando molti erisipelatosi morti con delirio, non rinvennero mai *nè meningite, nè alcuna alterazione apprezzabile dei centri nervosi* [3]), pure anche oggi trovasi radicato nei clinici il convincimento, che a simili complicazioni debbasi l'insorgenza dei fatti nervosi nella erisipela.

Le nostre esperienze sono di tal natura, da non permettere più alcun dubbio sull'inesistenza di qualsiasi complicazione infiammatoria da parte delle meningi e degli organi in esse contenuti; mentre, d'altra parte, dimostrano che anche i fenomeni di eccitazione vanno messi sul conto delle sostanze tossiche svolte dall'attività vitale dello streptococco.

Posta l'identità della forma tossica *sperimentale* e della osservazione *clinica*, risulta che anche il meccanismo d'azione nei due casi debb'essere identico. Difatti, anche nell'uomo, dallo studio dei sintomi generali si rileva, che l'azione abbia ad esercitarsi a preferenza sui centri nervosi superiori. Pertanto, gli esperimenti da noi fatti permettono una luce maggiore su questo punto; perocchè, come risulta da essi, pare che sieno fatti segno all'influenza del veleno più specialmente i centri di connessione (ponte di Varolio, midollo allungato) e, nella forma paralitica, anche il midollo spinale nel periodo finale dell'avvelenamento. La determinazione, secondo i vari individui, o il predominio di una forma clinica di avvelenamento piuttosto che dell'altra, si spiegherebbero con la maggiore o minore resistenza individuale dei vari punti del sistema nervoso centrale, pur essendo unica l'influenza morbigena.

Giova a questo proposito ricordare, per intendere in certi casi la patogenesi della forma convulsiva, come sia dimostrato dalla clinica esservi in certi organismi uno stato generale di sovreccitabilità di taluni centri nervosi, una tendenza alle convulsioni, ciò che è stato chiamato *convulsibilità* o *spasmofilia* dall'Hirsch; stato, che si risolve in una predisposizione di codesti centri ad essere perturbati, più facilmente di altri, da abnormi influenze. Noi vediamo del resto, una sorprendente analogia a ciò che abbiamo osservato per l'erisipela, *nelle due forme classiche dell'infezione rabica,* la forma paralitica e la forma furiosa; poichè è noto, pei lavori di Pasteur, che dal medesimo virus si può avere per inoculazione or l'una forma, or l'altra; e testè, in un bellissimo studio sperimentale, Helman, che ha determinato le condizioni per ottenere o sempre la rabbia furiosa, o sempre la rabbia paralitica, è venuto in queste parole: « Si è dunque condotti a credere che i sintomi rabici dipendono non dal virus stesso, « ma dalla natura dei punti del sistema nervoso nei quali esso si localizza e si colti« va » [3]). Lo stesso dee dirsi per la localizzazione dei prodotti tossici delle colture sterilizzate di erisipela.

[1]) e [2]) Ibidem.

[3]) V. Volkmann e D'Antona (l. c.).

[3]) Helman, *Étude sur les formes forieuse e paralitique de la rage chez le lapin* (*Annales de l'Ist. Pasteur*, 1888, n. 5, p. 273).

La forma o il grado dell'intossicazione risipelatosa, che ottenemmo sperimentalmente, variano, come s'è visto, per diverse cause; la cui influenza vale anche a spiegare parecchi fatti clinici. Per ragioni di chiarezza, raggrupperemo le nostre osservazioni a questo proposito, sotto quattro punti di vista principali:

1° *Influenza della quantità del veleno assorbito.* Risulta dalle nostre esperienze, che i prodotti tossici dello streptococco dell'erisipela non si accumulano nelle colture di esso; in altri termini, che una coltura al 10° giorno può essere tossica da quanto una coltura al 20° o al 30° giorno. Pare inoltre che la velenosità di una coltura sia, nell'unità di tempo, direttamente proporzionale al numero dei germi che essa contiene: ragione per cui, a parità di condizione, una coltura a 37° è sempre meno tossica di una coltura a 28°-30°, poichè in quella, come De Simone ha pel primo notato [1]), i germi crescono più scarsi che in questa. Ora da questi fatti possiamo dedurre la ragione per cui, clinicamente, le forme più gravi di erisipela non sono quelle che durano a lungo con focolai circoscritti, sibbene quelle che in breve tempo offrono all'invasione del morbo una vasta superficie. È noto, per es., che l'erisipela detta in passato *traumatica* sia sempre più grave di quella così detta *idiopotica*, perchè nella prima vi sono lesioni di tessuti, necrosi, ecc., condizioni le quali permettono una diffusione rapida ed estesa del germe infettivo. Avviene allora uno sviluppo numerico di questo abbondantissimo, e la produzione ed emissione nel sangue, in un sol tempo, di una quantità di veleno superiore alla resistenza organica.

2° *Influenza dell'ossigeno sulla formazione di prodotti tossici nell'organismo.* Vi sono fatti che dimostrano come prodotti tossici dell'erisipela crescono d'intensità, quando sono fabbricati al riparo dell'ossigeno atmosferico; ciò che infine, va d'accordo collo sviluppo più rigoglioso, cui questo microrganismo va incontro nel vuoto. È forse dovuta a quest'attitudine alla vita anaerobia la tendenza, ch'esso mostra, di produrre necrosi nei tessuti, nei quali si sviluppa; è però certo che, dei tessuti necrotizzati esso poi s'avvantaggia per uno sviluppo più rigoglioso. Come pure s'avvantaggia di tutte le altre condizioni anatomo-patologiche, da esso prodotte, e che a lor volta si risolvono, per l'impoverimento dei tessuti rispettivi, in ossigeno (compressione esercitata dall'essudato, trombosi vasali, emorragie capillari, ecc.), in condizioni favorevoli al suo sviluppo [2]). È in questi fatti, a noi sembra, che bisogna cercare la ragione dell'eccezionale gravità di certe erisipele, che vanno congiunte a guasti profondi, sebbene limitati, dei tessuti, o che trovano condizioni anatomiche speciali nella sede della loro evoluzione. Così è da tempo che si chiede, perchè l'erisipela del capo (cuoio capelizio, faccia e cavità annesse) decorra più gravemente che non quella di qualunque altra parte del corpo. La ragione potrebbe essere appunto nel fatto, che la difficoltà circolatoria in caso di congestione e rigonfiamento infiammativo, a causa della sottigliezza e resistenza dei tessuti molli della testa, è quivi maggiore che altrove: quindi più rapidamente ed in più forte misura sorgono le condizioni di relativa anaerobiosi per lo streptococco. Nello stesso ordine di idee, cioè dell'influenza che esercita la deficienza dell'ossigeno, cade a proposito l'osservazione di D'Antona, che le operazioni eseguite in individui obesi ed in regioni ricche di tessuto adiposo (regione mammaria nelle donne, lipomi, ecc.), sieno più predisposte ad erisipela grave [3]).

[1]) De Simone (l. c., pag. 4).

[2]) Klebs, *Allgemeine Pathologie* ecc. Jena 1887, pag. 319.

[3]) D'Antona (l. c.).

3° *Influenza dell'ossidabilità dei prodotti tossici.* Come i prodotti dell'erisipela non s'accumulano nelle culture, nè resistono molto tempo all'aria senza alterarsi, poichè pare che sieno facilmente ossidabili, così si può supporre che per la medesima ragione non riescano ad accumularsi nell'organismo. Già per tutti i prodotti velenosi e non velenosi dei batteri, il Brieger ha sospettato che l'enorme forza ossidante del corpo li ossidi continuamente, e quindi li trasformi del tutto [1]); nel caso dell'erisipela, è probabile che tale alterazione avvenga con la maggiore facilità e rapidità. Appunto perciò casi gravissimi di erisipela possono, come dice Volkmann, *guarire al pari rapidamente di qualunque altro* [2]), nello stesso modo come abbiamo visto seguire spesso nei nostri animali rapidissima guarigione ad un intossicamento intenso. Ed è pure perciò che la morte si verifica solo quando entrano nel circolo in un sol momento grandi quantità di sostanze tossiche, contro le quali forse s'esaurisce il potere di ossidazione organica.

4° *Recettività diversa dell'organismo pei prodotti tossici dell'erisipela.* Non deve recare meraviglia il fatto, risultante all'evidenza dalle nostre osservazioni, che vi sieno differenze di suscettibilità individuale, anche considerevoli, nel risentire l'azione di un veleno chimico animale, come quello contenuto in un liquido di coltura sterilizzato. A prescindere dalla nota diversa suscettibilità delle singole classi animali di fronte ai veleni chimici, è un'osservazione comune che i veleni chimici animali, per es., i quali dànno luogo al botulismo e all'ittiismo, sono senza influenza sui gatti e sui cani. Qualche cosa di più ancora risulta dalle nostre esperienze: che, cioè, in una stessa specie animale vi sieno individui predisposti a reagire differentemente di fronte alla medesima sostanza tossica. Nel caso dell'erisipela, noi possiamo fino ad un certo punto argomentare le ragioni di tali differenze: così, quegli individui che manifestarono sintomi di stimolazione motrice, si può supporre che avessero i centri motori poco resistenti, facilmente eccitabili (spasmofilia); quegli altri che reagirono con sintomi di torpore o di paralisi mostrarono di avere il locus minoris resistentiae nel midollo allungato e midollo spinale; e quelli, infine, che furono refrattari, diedero prova di una grande resistenza del loro sistema nervoso, o di esser dotati di un energico potere ossidante.

Tutto ciò, del resto, non ha che un fondamento di probabilità; e può servire per intendere, in linea provvisoria, la grande differenza di recettività dell'organismo umano verso l'*intossicazione* erisipelatosa.

Vogliamo, infine, notare due altre conseguenze, che derivano dalle nostre ricerche.

La prima riguarda la questione della *recidiva* nell'erisipela. Oggi, dopo le esperienze di vaccinazione mediante i prodotti solubili dell'attività vitale dei batteri, i concetti dell'immunità e della recidiva devono essere radicalmente modificati. Poichè non solo i batteri, ma anche i loro prodotti possono essere agenti d'immunità (tifo, setticemia, carbonchio sintomatico), la recidiva, specialmente nelle infezioni con spiccato carattere d'intossicamento, va intesa nel senso che i prodotti di quelli agenti infettanti non abbiano virtù vaccinale. Questo è il caso dell'erisipela, di cui è nota la facoltà a recidivare; con la medesima facilità noi potemmo riprodurre più volte nello stesso animale l'avvelenamento erisipelatoso.

[1]) Brieger, *Weitere Untersuch ueber Ptomaine.* Berlin 1885, pag. 71.
[2]) Volkmann (l. c. p. 150).

Il fatto inoltre, che le cavie, le quali sono per lo più immuni contro le inoculazioni di streptococco dell'erisipela, soggiacciono nelle nostre esperienze all'intossicamento erisipelatoso, dimostra che, in una stessa specie animale, vi può essere *recettività pei prodotti di un batterio e non recettività pel batterio medesimo.* Ciò dovrà mettere in guardia i batteriologi ed i patologi nel tentare sull'uomo, come oggi accenna l'indirizzo scientifico, le inoculazioni, a scopo vaccinale o terapeutico, dei prodotti di microrganismi non patogeni per l'uomo o non patogeni affatto; poichè si potrebbe avere da parte di quei prodotti una inattesa azione tossica. A ciò s'aggiunga che, come abbiamo visto, la recettività individuale per uno stesso prodotto batterico, può essere immensamente diversa. Queste ragioni invitano ad andar cauti nell'applicazione, che si volesse fare alla terapeutica, di questi veleni chimici animali.

Maggio 1888.