



ISTITUTO «L. ARMANI» ANNESSO ALL'OSPEDALE INCURABILI - NAPOLI  
SEZIONE DI BATTERIOLOGIA

DIRETTORE: PROF. C. NINNI

Dott. RAFFAELE SCOGNAMIGLIO

# Studio sperimentale della resistenza aspecifica conferita dalla tubercolosi verso alcune infezioni

Estratto dalla Rivista "Lotta contro la tubercolosi," - Anno VIII, n. 9 - Settembre 1937-XV

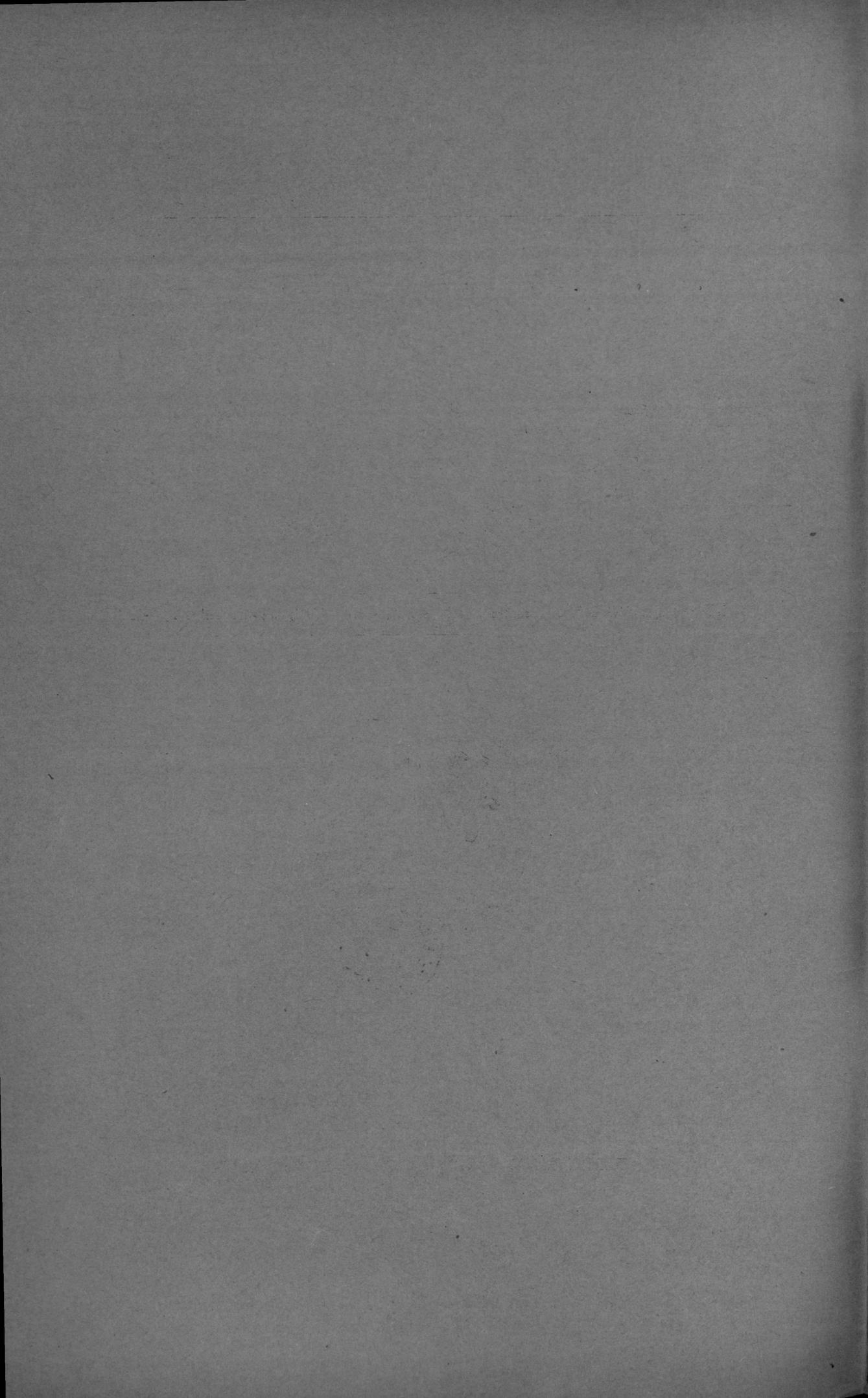


*Heck*  
*B*  
*54*  

---

*37*

STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» ROMA



ISTITUTO «L. ARMANI» ANNESSO ALL'OSPEDALE INCURABILI - NAPOLI  
SEZIONE DI BATTERIOLOGIA  
DIRETTORE: PROF. C. NINNI

---

Dott. RAFFAELE SCOGNAMIGLIO

# Studio sperimentale della resistenza aspecifica conferita dalla tubercolosi verso alcune infezioni

---

Estratto dalla Rivista "Lotta contro la tubercolosi," - Anno VIII, n. 9 - Settembre 1937-XV

---



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA



---

E' stato sempre notato che i tisici si ammalano d'infezioni comuni con minor frequenza degli individui sani e, particolarmente, che essi vanno soggetti più raramente alle affezioni dell'albero respiratorio.

Queste osservazioni hanno avuto conferma durante l'epidemia d'influenza del 1918 in cui fu constatata la bassa morbilità e mortalità dei tubercolotici da NEUMAYER, BICKMANN, DEUSCH, CREISCHER, AMELUNG, BACHALLI, LEICHTWEISS. Questo fenomeno della minore morbilità e mortalità generale verso le comuni infezioni negli individui tubercolotici è stato largamente constatato in una infezione tubercolare attenuata, e sempre guaribile, quale è quella conferita dal B.C.G. di Calmette e Guérin per la vaccinazione antitubercolare umana.

In effetti si sa che la mortalità dei bambini da 0 a 1 anno è del 20% con oscillazioni dall'8 al 25% in rapporto con le condizioni igieniche locali. Ora, ovunque è stata praticata la premunizione col B.C.G., la mortalità durante il primo anno di vita si è abbassata di 1/5 ad 1/3 nelle località con migliori norme igieniche e quindi a più basso indice di letalità, di 1/2 ed anche oltre ove la letalità raggiungeva e sorpassava il 20%. Così per es. QUÉRENGAL e DE CARBONNIERES, avendo seguito durante cinque anni 1841 bambini appartenenti a 719 famiglie del distretto marittimo di Brest in condizioni igieniche abbastanza deplorabili, hanno constatato che la mortalità per gli 887 bambini vaccinati col B.C.G. fu del 6%, mentre per i 954 bambini non vaccinati fu del 17,4%.

L'analisi delle cifre brute dimostra che nelle famiglie infette da tubercolosi la mortalità dal 22,4% fra i non vaccinati, discese all'8% per i vaccinati; nelle famiglie apparentemente indenni da tubercolosi la mortalità dal 13,4% per i non vaccinati, discese a 5,2% fra i vaccinati.

CANTACUZENE in Romania per gli anni 1925-1928, epoca in cui le comuni malattie dell'infanzia tendevano ad assumere un andamento epidemico, os-

servò delle differenze ancora più rilevanti tra i vaccinati e non vaccinati: così a Craiova la mortalità durante il primo anno di vita fu su 275 bambini non vaccinati 26,4 %, su 694 bambini vaccinati 6,4 %; a Jassy 15 % per i non vaccinati, 5 % per i vaccinati; a Bucarest 20 % per i non vaccinati, 4 % per i vaccinati.

Analoghe sono le constatazioni fatte da SAYÉ a Barcellona, MALVOZ e VAN BENEDEN a Liegi, HEYNSIUS VAN DEN BERG ad Amsterdam, NAESTLUND in Svezia, DE ASSIS a Rio de Janeiro, PETROFF di Sofia e molti altri.

Molto istruttivi sono i dati analitici comunicati al CALMETTE da 280 medici di 70 dipartimenti francesi che hanno vaccinato i propri bambini, in numero di 514, dal 1° luglio 1924 al 15 settembre 1932.

Complessivamente si sono avuti 7 morti, cioè 1,3 %, ed i medici sono stati tutti concordi nel comunicare che i bambini vaccinati hanno resistito meglio dei non vaccinati alle infezioni della prima infanzia (morbilli, tosse convulsiva, enterite, infezioni pneumococciche).

La diminuzione di mortalità tra i vaccinati è massima nel primo anno di vita; persiste, ma meno accentuata, negli anni successivi, come si rileva dai dati comunicati da SAYÉ, MALVOZ e VAN BENEDEN, LAUGIER, ecc. Anche nei bovini vaccinati col B.C.G. per via sottocutanea si osserva una diminuzione della morbidità e della mortalità per le infezioni pneumoniche da bacillo ovoide e per l'afta epizootica, come hanno osservato ASCOLI e la sua scuola (MARCHESANI, MANGIAROTTI, SETTI, BAREGGI).

\* \* \*

Dato il rilevantissimo numero di vaccinati col B.C.G. (oltre 2 milioni, in Francia ed in altri paesi di Europa e di America), non è possibile attribuire la diminuzione della mortalità alle migliorate norme igieniche che ai vaccinati verrebbero imposte, come qualche clinico ha supposto, perchè ciò sarebbe possibile solo in limitati ambienti, come quando la vaccinazione si esegue in cliniche su un numero ristretto di individui.

D'altronde, il fatto che durante il primo mese di vita (periodo durante il quale l'igiene è più rispettata perchè si consiglia ai familiari del vaccinato di evitare i contagi in genere e quelli tubercolari in specie) non vi è differenza tra la mortalità dei vaccinati e quella dei non vaccinati, esclude la interpretazione erronea che attribuisce la diminuzione della morbidità e mortalità dei premuniti col B.C.G. alle migliori norme igieniche.

Dato che l'infezione tubercolare abbassa la morbidità e la mortalità verso le comuni infezioni e dato che per quella particolare forma d'infezione tubercolare sempre guaribile qual'è la beccigite il fenomeno è stato largamente provato, gli studiosi si sono domandati se nella infezione tubercolare sperimentale e nella infezione da B.C.G. vi fosse anche analoga resistenza alle infezioni naturali o sperimentali degli animali.

A tale uopo HIRAYAMA ha infettato delle cavie col bacillo di Koch per via sottocutanea e dopo 5 a 30 giorni, provandole col bacillo del carbonchio, constatò una sopravvivenza del 50 %. Se l'infezione tubercolare era più generalizzata, come potette ottenere inoculando le cavie per via endovenosa, la sopravvivenza al carbonchio era del 75 %.

Anche i topi, se resi tubercolosi, resisterono all'infezione carbonchiosa. Analoghi risultati ha ottenuto ATTIMONELLI.

NINNI e DE SANCTIS MONALDI hanno visto che anche l'infezione da B.C.G. nelle cavie conferisce un aumento di resistenza sia all'infezione carbonchiosa che al bacillo di Bang, riducendo la mortalità degli animali per tale infezione da  $1/4$  a  $1/2$ , mentre non ha alcuna influenza sulla tossina difterica.

Questo aumento di resistenza aspecifica verso il carbonchio e verso il b. di Bang, che è dimostrabile anche a partire dal 15° giorno, è ben netto verso il 28° giorno dopo l'inoculazione di B.C.G., vale a dire nel momento in cui le cavie presentano l'aumento di resistenza alla infezione specifica tubercolare.

Analoghi risultati ha ottenuto SARNOWIEC per il b. di Bang nelle cavie premunite col B.C.G.

ARRIGONI e TRONCHETTI notano nelle cavie premunite col B.C.G. una aumentata resistenza verso l'infezione tifica e streptococcica sperimentale, che interpretano come conseguenza delle modifiche umorali sopravvenute, analogamente a quanto si constata nella proteinoterapia.

ASCOLI con la sua scuola (SETTI, PIZZETTI, BAREGGI, NAI, BIGNAGHI, VAGHI, OMODEI SALÉ, CREMONESE) hanno constatato che le cavie premunite col B.C.G. presentano una maggiore resistenza non solo all'infezione carbonchiosa ma anche all'afra epizootica e che i vitelli vaccinati, sempre col B.C.G., sono più resistenti dei normali alla setticemia da b. ovoide.

Anche verso le infezioni naturali degli animali da laboratorio è stato constatato un aumento di resistenza, se pretrattati col B.C.G. Così SAENZ lo ha visto per lo streptococco delle cavie, CALMETTE e SAENZ per il pneumococco delle cavie e per il b. ovoide.

I diversi ricercatori che si sono occupati dell'aumento di resistenza verso le infezioni eterologhe conferito sperimentalmente dalla tubercolosi e dal B.C.G., hanno cercato di spiegare detto fenomeno. Mentre alcuni ammettono genericamente che ciò sia in rapporto a modifiche umorali analoghe a quelle verificabili nella proteinoterapia (ARRIGONI e TRONCHETTI), altri pensano che l'aumentata resistenza sia dovuta a modifiche umorali e cellulari insieme, come per es. ATTIMONELLI che ha cercato di sostenere detta tesi, dimostrando l'aumento dell'indice opsonico verso il b. del carbonchio; altri l'attribuiscono alla produzione del nodulo infiammatorio (ASCOLI) che funzionerebbe da centro di attrazione sui microbi della infezione concomitante ove vengono

distrutti quando subentra la seconda fase del processo dall'ASCOLI denominato anacoresi.

Il fatto però che la resistenza aspecifica verso le infezioni si manifesta non immediatamente, ma dopo un congruo intervallo e, precisamente, quando gli animali presentano anche una resistenza all'infezione tubercolare specifica (NINNI e DE SANCTIS MONALDI), e che essa è assente o per lo meno trascurabile nelle cavie trattate con bacilli tubercolari uccisi (SARNOWIEG) i quali, com'è noto, conferiscono una resistenza nulla o quasi alla infezione tubercolare specifica; che anche verso il carbonchio essa non è limitata al solo focolaio infiammatorio tubercolare ma è estesa a tutto il tegumento cutaneo (BOQUET, NINNI e BRETEY), che è tanto più efficace quanto più estesa è la tubercolosi sperimentale (HIRAYAMA), ugualmente a quel che si constata per la super-infezione tubercolare (BOQUET), indica che l'immunità paraspecifica va di pari passo con la immunità specifica e che perciò è dovuta verosimilmente agli stessi fattori che danno luogo alla immunità specifica, come pensano NINNI e DE SANCTIS MONALDI.

#### RICERCHE PERSONALI

Io mi sono proposto di verificare qual'è il destino di alcuni microbi patogeni inoculati per via parenterale negli animali tubercolosi (cavie).

A tale uopo per l'infezione di prova negli animali tubercolosi ho scelto tre tipi di germi: l'uno capace di dare l'infezione generale ad andamento acuto, qual'è il tifo, l'altro che dà infezione generale a decorso protratto quale è il micrococco di Bruce; il terzo capace di dare un'infezione ordinariamente localizzata, qual'è lo stafilococco aureo.

#### TECNICA

La tecnica da me usata è stata la seguente:

Cavie del peso di 400 gr. circa venivano infettate per via sottocutanea con mmgr. 0,001 di b. di Koch — stipite meningite 186-1935 — e verso il 35°-40° giorno, quando cioè la tubercolosi si iniziava agli organi, le ho inoculate con altrettanti controlli (cavie sane) con i germi in esame, in dose non mortale, sia per via sottocutanea alla piega dell'inguine che per via peritoneale (1).

(1) Ho eseguito le esperienze su cavie infettate con bacillo di Koch 35 a 40 giorni prima, perchè in esperienze preliminari eseguite inoculando il tifo ed il melitense per via sottocutanea a cavie infettate 15 giorni prima e in cui le lesioni tubercolari erano solo manifeste localmente e alle glandole prossimiori, i fatti che riferirò in seguito erano scarsi ed incostanti.

Dopo tempi variabili e propriamente dopo 1 ora, 3 ore, 6 ore, 24 ore, 2 giorni, 4 giorni, 8 giorni, 12 giorni e 20 giorni ho sacrificato una cavia tubercolosa e una cavia controllo.

Pezzetti eguali dei vari organi (milza, fegato, polmone) della dimensione di un pisello circa, prelevati sterilmente, venivano tritutati in un mortaio sterile con poca sabbia sterile e ripresi con cc. 10 di acqua fisiologica sterile.

Cc. 0,1 di tale sospensione veniva insemenzato in agar fluidificato e versato in capsula di Petri, come pure cc. 0,1 di diluizione successiva dell'organo 1:100 e 1:1000.

Per il sangue si prelevava sterilmente dal cuore cc. 0,1 che veniva direttamente insemenzato in agar fluido.

Inoltre per le cavie inoculate per via sottocutanea si prelevavano identiche quantità di tessuto locale e la glandola iliaca ed anche la glandola inguinale se non vi era ulcera di inoculazione, mentre per quelle inoculate per via peritoneale veniva prelevato l'omento e il liquido peritoneale ottenuto per lavaggio di visceri con cc. 1 di acqua, che erano insemenzati dopo le opportune diluizioni.

#### **Destino dei microbi di prova (tifo, melitense, stafilococco) inoculati per via sottocutanea in cavie tubercolose**

Come ho precedentemente esposto, alle cavie tubercolose ho fatto l'inoculazione di prova rispettivamente per il tifo, per il melitense e lo stafilococco, onde credo utile riferire analiticamente i risultati per poter mostrare le analogie e le differenze che si riscontrano nelle tre diverse infezioni di prova.

##### **a) INFEZIONE DI PROVA COL B. TIFICO.**

Sette cavie sane e sette cavie tubercolose sono state inoculate per via sottocutanea alla piega dell'inguine con cc. 0,5 di sospensione di agar-coltura di tifo.

La patina di un agar-coltura di 24 ore veniva sospesa in cc. 20 di acqua fisiologica sterile e se ne inoculava cc. 0,5 per cavia pari a circa un miliardo di tifo.

Le cavie tutte hanno sopravvissuto.

Dopo tempi variabili e propriamente dopo 1, 3, 6 e 24 ore, 2, 4, 8 giorni, veniva sacrificata una cavia tubercolosa e una cavia controllo e venivano insemenzati i diversi organi come precedentemente è stato detto.

I risultati esposti riassuntivamente nella tabella n. 1 sono stati i seguenti:

TABELLA N. 1.

## Risultati dell'infezione di prova col b. tifico per via sottocutanea

ORGANI INSEMENTATI	NUMERO DELLE COLONIE SVILUPPATE DOPO						
	1 ora	3 ore	6 ore	24 ore	2 g.	4 g.	8 g.
<b>TESSUTO LOCALE:</b>							
Cavia tubercolosa .....	—	2000	100	300	15	0	0
» controllo .....	—	300	—	500	100	80	0
<b>GLANDOLA INGUINALE:</b>							
Cavia tubercolosa .....	25	120	2	4	0	0	0
» controllo .....	30	35	800	50	0	0	0
<b>GLANDOLA LOMBARÈ:</b>							
Cavia tubercolosa .....	26	100	2	0	0	0	0
» controllo .....	80	50	200	10	0	0	0
<b>MILZA:</b>							
Cavia tubercolosa .....	6	50	5	0	0	0	0
» controllo .....	15	100	15	10	5	0	0
<b>PEGATO:</b>							
Cavia tubercolosa .....	6	5	2	0	0	0	0
» controllo .....	25	30	10	0	0	0	0
<b>POLMONE:</b>							
Cavia tubercolosa .....	0	0	6	0	0	0	0
» controllo .....	0	0	5	0	0	0	0
<b>SANGUE:</b>							
Cavia tubercolosa .....	10	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	25	12	0	0	0	0	0

I germi si disperdono per la via linfo-ematica in tempi diversi e soprattutto in quantità differente nelle cavie sane e nelle cavie tubercolose.

Nelle cavie sane la dispersione dei germi è già manifesta dopo un'ora giacchè i germi si trovano costantemente oltre che beninteso nel tessuto locale, nella glandola inguinale, nella glandola lombare, nella milza, nel fegato e nel sangue mancando solo dal polmone.

La disseminazione dei germi nei diversi organi continua e va aumentando fino alla 6<sup>a</sup> ora dopo l'inoculazione sottocutanea di prova, giacchè i germi si sviluppano costantemente e abbondantemente dalla glandola inguinale ed iliaca, dal fegato, dalla milza, incostantemente dal polmone.

I germi del tifo nel sangue si riscontrano solo nella 1<sup>a</sup> ora.

Nelle cavie tubercolose la dispersione dei germi è ugualmente manifesta — come nelle cavie sane — dopo la 1<sup>a</sup> ora, ma il numero delle colonie che si sviluppano dal fegato, dalla milza e dal sangue è sempre inferiore da

2 a 4 volte al numero delle colonie sviluppabili dagli stessi organi delle cavie controllo.

Questa differenza numerica delle colonie sviluppabili dalle cavie tubercolose e dalle cavie controllo si mantiene anche per i tempi successivi.

Il numero dei microbi nelle cavie tubercolose, come per le cavie controllo, aumenta negli organi dopo la 1<sup>a</sup> ora fino a raggiungere un numero massimo che però, mentre nelle cavie controllo, è raggiunto verso la 6<sup>a</sup> ora, nelle cavie tubercolose lo è verso la 3<sup>a</sup> ora.

La batteriemia sempre in misura limitata si riscontra solo durante la 1<sup>a</sup> ora nelle cavie tubercolose.

*Vi è dunque un più precoce arresto della dispersione del bacillo del tifo nelle cavie tubercolose.*

Le stazioni glandolari linfatiche proximiori al tratto inoculato (glandola inguinale ed iliaca), non sembrano mostrare nota di arresto dei microbi nelle cavie controllo, mentre nelle cavie tubercolose esse funzionano, sia pure in misura limitata, da centro di fissazione per il b. del tifo. Infatti, mentre nelle cavie controllo la quantità di germi riscontrabili dopo la 1<sup>a</sup> ora va aumentando in misura proporzionale all'aumento della dispersione dei germi che si riscontra nella milza e nel fegato, nelle cavie tubercolose invece non solo non vi è proporzione tra la dispersione dei germi negli organi e la dispersione dei germi nelle glandole, ma anche si nota che il numero dei microbi coltivabili dalla glandola inguinale ed iliaca è per la 3<sup>a</sup> ora abbastanza superiore ai germi coltivabili dalle glandole degli animali controllo.

A partire dalla 6<sup>a</sup> ora per le cavie controllo e dalla 3<sup>a</sup> ora per le cavie tubercolose si ha una progressiva diminuzione dei microbi negli organi e nelle glandole inguinali ed iliache.

Nelle cavie tubercolose la sterilità degli organi e delle glandole iliache ed inguinali si raggiunge dalla 6<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> ora, invece nelle cavie controllo la sterilità è completa in 48 ore.

*Vi è dunque nelle cavie tubercolose un netto anticipo della sterilizzazione dei microbi da parte dei vari organi rispetto alle cavie non tubercolose.*

Questa più precoce sterilizzazione dei microbi da parte degli organi delle cavie tubercolose non è solo conseguenza del minor numero di microbi giunti negli organi, ma è anche e soprattutto in rapporto con un aumentato potere battericida dei tessuti degli animali tubercolosi, perchè dal tessuto locale, in cui la quantità dei microbi inoculati è identica sia nelle cavie tubercolose che nelle cavie controllo, non solo il numero delle colonie coltivabili

è, a partire dalla 3<sup>a</sup> ora, sempre inferiore nelle cavie tubercolose rispetto alle cavie non tubercolose, ma la sterilità si raggiunge in due giorni nelle cavie tubercolose, in 4-8 giorni nelle cavie controllo.

b) INFEZIONE DI PROVA COL MICROCOCCO MELITENSE.

L'infezione non mortale da micrococco melitense, nelle cavie è caratterizzata dalla presenza di tre periodi abbastanza distinti: un primo periodo della dispersione del microbo nelle glandole linfatiche lombari, nel fegato e nella milza e che va aumentando secondo una linea ascendente fino alla 24<sup>a</sup> ora in cui si raggiunge il massimo dei microbi coltivabili nei singoli organi; un secondo periodo di stato che dura da 2 a 4 giorni in cui il numero dei microbi nei singoli organi è press'a poco uguale a quello riscontrato alla 24<sup>a</sup> ora; un terzo periodo di sterilizzazione dei microbi che s'inizia al 5<sup>o</sup> giorno e dura fino all'8<sup>o</sup>-12<sup>o</sup> giorno durante il quale i microbi vanno lentamente scomparendo.

Invece nell'infezione sperimentale non mortale da *b. tifico* nelle cavie si ha una dispersione dei microbi cui segue immediatamente una sterilizzazione più o meno rapida.

Tra un'infezione quindi non mortale a decorso protratto, quale è quella conferita alle cavie dal melitense, ed un'infezione non mortale a decorso acuto, qual'è quella conferita alle cavie dal tifo, con le modalità da me usate, vi sono due note salienti che differenziano le due infezioni e propriamente: a) la più lunga durata dei due periodi di dispersione e di distruzione dei microbi per il melitense; b) la presenza di un periodo intermedio di 2 a 4 giorni nella infezione da melitense, in cui il numero di microbi si mantiene costante, periodo che manca nel tifo. Questa differenza nel decorso dell'infezione del tifo e del melitense giustifica le nostre esperienze col melitense.

Dieci cavie sane e 10 cavie tubercolose sono state inoculate per via sottocutanea alla piega dell'inguine con cc. 0,5 di una sospensione di agar-cultura di melitense.

La patina di agar-cultura di 48 ore veniva sospesa in 20 cc. di acqua fisiologica sterile e ne veniva inoculato cc. 0,5 per cavia pari a circa a un miliardo di melitense.

Tutte le cavie hanno sopravvissuto.

Dopo tempi variabili e propriamente 1 ora, 3 ore, 6 ore, 24 ore, 2 giorni, 4 giorni, 8 giorni, 12 giorni e 20 giorni veniva sacrificata una cavia tubercolosa e una cavia controllo e venivano insemenzati i diversi organi come precedentemente è stato detto.

I risultati esposti riassuntivamente dalla tabella n. 2 sono stati i seguenti:

TABELLA N. 2.

## Risultati dell'infezione di prova col melitense per via sottocutanea

ORGANI INSEMEZZATI	NUMERO DELLE COLONIE SVILUPPATE DOPO								
	1 ora	3 ore	6 ore	24 ore	2 g.	4 g.	8 g.	12 g.	20 g.
<b>TESSUTO LOCALE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	—	—	500	200	15	10	0	0	0
» controllo .....	—	—	—	—	1300	500	300	100	0
<b>GLANDOLA LOMBARRE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	50	10	30	2	2	0	0	0	0
» controllo .....	30	10	20	20	10	2	0	0	0
<b>MILZA:</b>									
Cavia tubercolosa .....	15	30	10	10	5	0	0	0	0
» controllo .....	500	500	600	500	100	10	5	1	0
<b>FEGATO:</b>									
Cavia tubercolosa .....	5	30	3	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	10	50	30	18	10	2	2	0	0
<b>POLMONE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	3	0	0	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	5	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>SANGUE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	10	1	0	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	100	95	12	0	0	0	0	0	0

Nelle cavie tubercolose il numero dei microbi che dal focolaio locale raggiunge il fegato e la milza aumenta fino alla 6<sup>a</sup> ora, mentre nelle cavie controllo aumenta fino alla 24<sup>a</sup> ora, quindi, come per il tifo, variando solo il tempo, vi è un precoce arresto della dispersione dei microbi nelle cavie tubercolose rispetto alle cavie non tubercolose.

La batteriemia, espressione anch'essa della dispersione dei microbi, limitata come quantità, si verifica per un tempo più breve — propriamente durante le prime 3 ore — nelle cavie tubercolose rispetto alle cavie non tubercolose, nelle quali il micrococco melitense è coltivabile dal sangue del cuore durante le prime 6 ore.

Il numero dei microbi coltivabili dal fegato, dalla milza e dal sangue è sempre 2 a 20 volte inferiore nelle cavie tubercolose rispetto alle cavie controllo.

Anche per il melitense, come per il tifo, vi è nelle cavie tubercolose una limitata e temporanea fissazione dei microbi nelle glandole linfatiche lombari che manca invece nelle cavie controllo in cui il numero dei microbi è in rapporto diretto con la dispersione generale.

La sterilizzazione dei microbi negli organi s'inizia più precocemente nelle

cavie tubercolose e propriamente dopo la 24<sup>a</sup> ora ed è completa in 48 ore, mentre nelle cavie controllo la sterilità si inizia con un netto ritardo e cioè verso il 5° giorno ed è completa in 12 a 20 giorni (1).

I microbi sviluppabili dal tessuto locale sono nettamente in numero minore nelle cavie tubercolose a partire dalla 24<sup>a</sup> ora e la sterilità del tessuto si raggiunge nelle cavie tubercolose in 4-8 giorni, mentre nelle cavie controllo occorrono 20 giorni.

La durata dei tre periodi adunque che caratterizzano l'infezione sperimentale — non mortale — da micrococco melitense nelle cavie, viene nettamente accorciata nelle cavie tubercolose, anzi sembra che il secondo periodo di stato, che è quello che caratterizza l'infezione da micrococco melitense, venga soppresso o per lo meno ridotto a minimi termini nelle cavie tubercolose, giacchè l'inizio della sterilizzazione dei microbi dispersi avviene dopo che essi hanno raggiunto il massimo nei diversi organi.

#### c) INFEZIONE DI PROVA CON LO STAFILOCOCCO AUREO.

Quello che caratterizza l'infezione da stafilococco nelle cavie è la difficoltà della dispersione del germe nei diversi organi, onde detta infezione, per lo meno nelle cavie, si presta poco per porre in evidenza eventuali risultati differenziali tra animali tubercolosi e animali non tubercolosi. Tuttavia nelle cavie sane non manca la dispersione del germe all'intero organismo perchè durante i primi 4 giorni si sviluppano rare colonie dal fegato e dalla milza e, per eccezione, dal sangue (una colonia alla 24<sup>a</sup> ora su 5 esperienze eseguite). Nelle cavie tubercolose invece il microbo non è stato mai coltivato dal sangue; dal fegato e dalla milza si è sviluppata eccezionalmente qualche colonia durante i primi 4 giorni.

Le stazioni linfatiche prossimiori dimostrano per lo stafilococco una netta fissazione dei microbi nelle cavie tubercolose che manca nelle cavie controllo e che probabilmente è la causa della mancata dispersione agli organi.

Sembra invece che la fissazione dello stafilococco da parte delle stazioni linfatiche prossimiori sia più evidente che per il melitense ed il tifo perchè dalla glandola lombare si sono sviluppate 11 colonie alla 3<sup>a</sup> ora nella cavia tubercolosa, mentre nella cavia controllo si sono sviluppate 2 sole colonie alla 24<sup>a</sup> ora. Questa fissazione dei microbi *in loco* e nelle glandole linfatiche è verificabile anche attraverso i preparati microscopici del tessuto locale, che dimostrano una reazione infiammatoria precoce nelle cavie tubercolose in cui già alla 3<sup>a</sup> ora si osservano istiociti e leucociti fagocitanti i microbi e verso il 3<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> giorno si nota un accenno alla fluidificazione locale, mentre nelle cavie controllo i fenomeni infiammatori sono molto tardivi — verso la 24<sup>a</sup>

(1) In altre esperienze da me ripetute anche al 20° giorno si è sviluppata dalla milza delle cavie controllo qualche colonia di micrococco melitense.

ora — e attenuati e non vi è accenno a fluidificazione del tessuto, con la dose da me sperimentata.

Dal tessuto locale le colonie si sviluppano abbondantemente fino al 12° giorno, per quanto in numero minore nelle cavie tubercolose e la sterilità completa si raggiunge sia nella cavia tubercolosa che nella cavia controllo in tempi presso a poco uguali (vedi tabella n. 3).

TABELLA N. 3.

## Risultati dell'infezione di prova con lo stafilococco aureo per via sottocutanea

ORGANI INSEMEZZATI	NUMERO DELLE COLONIE SVILUPPATE DOPO								
	1 ora	3 ore	6 ore	24 ore	2 g.	4 g.	8 g.	12 g.	20 g.
<b>TESSUTO LOCALE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	—	—	—	8000	3000	1000	500	100	6
» controllo .....	—	—	—	10000	5000	3000	1000	400	10
<b>GLANDOLA LOMBARRE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	0	11	0	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	0	0	0	2	0	0	0	0	0
<b>MILZA:</b>									
Cavia tubercolosa .....	0	0	0	0	0	1	0	0	0
» controllo .....	0	3	1	1	2	2	0	0	0
<b>PEGATO:</b>									
Cavia tubercolosa .....	0	0	0	0	1	0	0	0	0
» controllo .....	0	0	0	1	2	0	0	0	0
<b>POLMONE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>SANGUE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	0	0	0	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	0	0	0	1	2	0	0	0	0

**Destino dei microbi di prova (tifo, melitense, stafilococco)  
inoculati per via peritoneale alle cavie tubercolose (1)**

Dato che per via peritoneale i microbi si disperdono più rapidamente che per la via sottocutanea, ho voluto esaminare le modalità della dispersione degli stessi microbi inoculati nel peritoneo.

**a) INFEZIONE DI PROVA COL TIFO.**

Dodici cavie sane e 12 cavie tubercolose sono state inoculate per via peritoneale con cc. 0,5 di sospensione 1:20 di agar-cultura di tifo.

Durante le prime 12 ore la generalità delle cavie tubercolose hanno pre-

(1) Per evitare che i germi del peritoneo viscerale del fegato e della milza venissero attribuiti ai rispettivi organi, ho prelevato pezzetti di fegato e di milza dopo averne bruciata la superficie con una larga spatola metallica arroventata.



sentato segni di sofferenza marcati consistenti in immobilità dell'animale, peli sollevati e fianchi rientranti. Due di esse sono morte durante le prime 24 ore e l'autopsia ha mostrato versamento ematico nel peritoneo e congestione dei visceri addominali. Le altre si sono ristabilite dopo 24-48 ore: però tutte le cavie tubercolose sacrificate durante le prime 48 ore presentavano lieve iperemia viscerale con leggero versamento sierico-ematico non superiore a 1 cc. Questo reperto delle cavie tubercolose trovato col b. del tifo, appena accennato nelle cavie inoculate col micrococco di Brucei e assente con lo stafilococco, ricorda pienamente l'allergia aspecifica descritta da BORDET nelle cavie tubercolose o preparate col B.C.G., e provate con bacilli e con filtrati di coli e di proteo. La minore intensità della reazione allergica non specifica da me constatata è in rapporto da una parte alla quantità di microbi da me inoculati (relativamente scarsa rispetto alle dosi di cui si è servito BORDET), dall'altra alla estensione delle lesioni tubercolari, come lo prova il fatto che in un altro lotto di cavie tubercolizzate con lo stesso stipite bacillare e provate con la stessa dose di sospensione tifica al 20° giorno d'infezione, quando cioè le lesioni tubercolari erano localizzate solo alle glandole inguinali e lombari, il fenomeno emorragico dell'allergia aspecifica peritoneale era appena accennata e nessuna cavia è morta.

A parte questa constatazione, i risultati del destino dei microbi inoculati per via peritoneale alle cavie tubercolose, esposti riassuntivamente nella tabella n. 4 sono stati i seguenti:

TABELLA N. 4.

## Risultati dell'infezione di prova col b. tifico per via peritoneale

ORGANI INSEMENZATI	NUMERO DELLE COLONIE SVILUPPATE DOPO								
	1 ora	3 ore	6 ore	24 ore	2 g.	4 g.	8 g.	12 g.	20 g.
<b>LIQUIDO PERITONEALE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	—	100	150	50	5	0	0	0	0
» controllo .....	—	—	—	300	50	10	0	0	0
<b>OMENTO:</b>									
Cavia tubercolosa .....	300	—	—	300	150	50	30	0	0
» controllo .....	800	—	—	200	100	30	5	25	0
<b>MILZA:</b>									
Cavia tubercolosa .....	300	200	15	8	4	0	0	0	0
» controllo .....	3000	1000	100	25	15	5	0	0	0
<b>FEGATO:</b>									
Cavia tubercolosa .....	200	150	58	8	5	0	0	0	0
» controllo .....	800	700	150	50	50	10	0	0	0
<b>POLMONE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	5	6	2	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	11	13	20	15	5	3	0	0	0
<b>SANGUE:</b>									
Cavia tubercolosa .....	6	3	0	0	0	0	0	0	0
» controllo .....	30	60	30	10	5	0	0	0	0

Per via peritoneale si riscontra la stessa differenza nella dispersione dei microbi che per via sottocutanea tra cavie sane e cavie tubercolose, vale a dire che il numero dei germi coltivabili dal liquido peritoneale, dal fegato, dalla milza, dal polmone e dal sangue delle cavie tubercolose è sempre inferiore a quello delle cavie controllo. Inoltre la fase di diminuzione dei microbi è più breve per le cavie tubercolose che per le cavie controllo, onde la sterilizzazione di essi da parte degli organi si ottiene in un tempo abbastanza più breve. Infatti il polmone delle cavie tubercolose è già sterile tra 6 e 12 ore, mentre nelle cavie controllo l'effetto si raggiunge tra 2 e 4 giorni; il fegato e milza tubercolosi fra 1 e 2 giorni, mentre nei controlli, in 2 a 4 giorni. La bacillemia soprattutto, mostra una marcata differenza, perchè nelle cavie tubercolose si coltivano dal sangue poche unità dopo 1 a 3 ore, mentre nelle cavie controllo si sviluppano alcune decine di colonie fino alla 48<sup>a</sup> ora. Anche nella cavità peritoneale i microbi scompaiono più rapidamente nella cavia tubercolosa (2 giorni) che nella cavia controllo (4 giorni). E' da notare però che l'omento, che come si sa ha una funzione batteriopesica notevole, trattiene i microbi molto più a lungo che gli organi tutti e la stessa cavità peritoneale, sia per le cavie controllo che per le cavie tubercolose, anzi è evidente nelle cavie tubercolose una più spiccata persistenza dei germi a partire dalla 3<sup>a</sup> ora fino all'8<sup>o</sup> giorno perchè il numero delle colonie sviluppati dall'omento delle cavie tubercolose è di 2 a 4 volte superiore a quello che si riscontra nell'omento delle cavie controllo.

La sterilizzazione finale però, anche per l'omento, si raggiunge in un tempo relativamente più breve nelle cavie tubercolose (v. tabella n. 4).

La via peritoneale quindi rispetto alla via sottocutanea dà luogo alle stesse differenze tra cavie tubercolose e cavie controllo nella inoculazione di prova col tifo, se si eccettua il fatto di una più chiara e più duratura fissazione dei germi da parte dell'omento nelle cavie tubercolose rispetto alla debole e limitata fissazione degli stessi germi da parte delle glandole linfatiche prossimiori nelle cavie tubercolose provate però per via sottocutanea.

Beninteso che, data la via d'inoculazione, i germi si disperdono più precocemente che per la via sottocutanea, tanto che dopo 1 ora si rinvencono in gran numero in tutti gli organi, ma scarsi nel sangue e nel polmone.

Il massimo della dispersione negli organi viene raggiunto più precocemente che per via sottocutanea giacchè dopo 3 ore si ha il maggior numero di colonie non solo dal fegato e dalla milza ma anche dal sangue e dal polmone.

#### b) INFEZIONE DI PROVA COL MICROCOCCO MELITENSE.

Dodici cavie sane e 12 cavie tubercolose sono state inoculate per via peritoneale con cc. 0,5 di sospensione 1:20 di agar-cultura di melitense.

Tutte le cavie hanno sopravvissuto.

I risultati esposti riassuntivamente dalla tabella n. 5 sono stati i seguenti:

TABELLA N. 5.

**Risultati dell'infezione di prova col micrococco melitense per via peritoneale**

ORGANI INSEMEZZATI	NUMERO DELLE COLONIE SVILUPPATE DOPO								
	1 ora	3 ore	6 ore	24 ore	2 g.	4 g.	8 g.	12 g.	20 g.
<b>LIQUIDO PERITONEALE:</b>									
Cavia tuberculosa .....	—	—	—	100	50	0	0	0	0
» controllo .....	—	—	—	3000	100	10	1	0	0
<b>OMENTO:</b>									
Cavia tuberculosa .....	4000	—	—	3000	200	2	0	0	0
» controllo .....	400	500	800	2000	1000	500	100	20	0
<b>MILZA:</b>									
Cavia tuberculosa .....	400	1000	1800	300	10	0	0	0	0
» controllo .....	2700	1100	1800	2000	500	50	10	0	0
<b>FEGATO:</b>									
Cavia tuberculosa .....	200	500	300	300	70	0	0	0	0
» controllo .....	1000	1300	600	500	180	38	15	0	0
<b>POLMONE:</b>									
Cavia tuberculosa .....	0	38	50	50	0	0	0	0	0
» controllo .....	0	80	130	100	80	30	0	0	0
<b>SANGUE:</b>									
Cavia tuberculosa .....	300	100	10	3	0	0	0	0	0
» controllo .....	—	400	100	15	3	1	0	0	0

La dispersione segue, sia per le cavie tuberculose che per le cavie controllo, lo stesso andamento che per il tifo inoculato per via peritoneale, se si eccettua che il massimo di colonie coltivabili dai diversi organi e dal liquido peritoneale si ha dopo 6 ore anzichè dopo 3 ore.

La maggiore attività pessica da parte dell'omento nelle cavie tuberculose è precoce e nettamente sensibile particolarmente nelle prime 6 ore.

La bacillemia persiste più a lungo (24 ore per le cavie tuberculose, 4 giorni per le cavie controllo) pur mantenendosi in limiti modesti a partire dalla 6<sup>a</sup> ora.

Anche il periodo di sterilizzazione dei microbi da parte degli organi e della cavità peritoneale è più protratto che per il tifo nelle cavie tuberculose rispetto alle cavie controllo.

Per il micrococco melitense è degno di nota il fatto che, mentre nella prova per via sottocutanea il numero dei germi dopo aver raggiunto il massimo della dispersione nei diversi organi resta stazionario per 2 a 4 giorni, per via peritoneale invece, il numero dei germi resta stazionario per qualche ora e dopo va via via diminuendo fino alla sterilità completa che, come si vede dalla tabella n. 5, si raggiunge nelle cavie tuberculose in 2 a 4 giorni

per la cavità peritoneale, per il sangue e per i diversi organi, e in 8 giorni per l'omento; nelle cavie controllo in 4 a 8 giorni per la cavità peritoneale, per il sangue e per i diversi organi e in 20 giorni per l'omento.

Sembra dunque che per via peritoneale, data la precoce dispersione dei germi, manchi o sia appena accennato quel periodo intermedio di stato che invece si riscontra nelle cavie controllo inoculate per via sottocutanea col micrococco melitense in dose non mortale per gli animali.

c) INFEZIONE DI PROVA CON LO STAFILOCOCCO AUREO.

Dieci cavie sane e 10 cavie tubercolose sono state inoculate per via peritoneale con cc. 0,5 di sospensione 1:20 di agar-cultura di stafilococco aureo.

I risultati esposti riassuntivamente dalla tabella n. 6 sono stati i seguenti:

TABELLA N. 6.

Risultati della infezione di prova con lo stafilococco aureo per via peritoneale

ORGANI INSEMEZZATI	NUMERO DELLE COLONIE SVILUPPATE DOPO							
	1 ora	3 ore	6 ore	24 ore	2 g.	4 g.	8 g.	12 g.
<b>LIQUIDO PERITONEALE:</b>								
Cavia tubercolosa .....	—	—	200	30	35	40	0	0
» controllo .....	—	—	10000	7	3	2	0	0
<b>OMENTO:</b>								
Cavia tubercolosa .....	—	—	350	200	5	0	0	0
» controllo .....	—	—	4500	1500	50	12	2	0
<b>MILZA:</b>								
Cavia tubercolosa .....	2000	—	300	20	0	0	0	0
» controllo .....	10000	—	500	100	35	1	0	0
<b>FEGATO:</b>								
Cavia tubercolosa .....	50	50	50	30	0	0	0	0
» controllo .....	200	300	90	50	5	0	0	0
<b>POLMONE:</b>								
Cavia tubercolosa .....	2	3	5	0	0	0	0	0
» controllo .....	70	100	15	8	3	2	0	0
<b>SANGUE:</b>								
Cavia tubercolosa .....	6	12	15	0	0	0	0	0
» controllo .....	50	200	180	8	0	0	0	0

La dispersione dello stafilococco nei diversi organi, per quanto meno marcata che per il tifo ed il melitense, è però per via peritoneale più evidente che per via sottocutanea.

Lo stafilococco diminuisce nella cavità peritoneale bruscamente, però, in seguito, il numero già scarso di microbi va diminuendo completamente fino alla completa sterilità.

Negli organi (fegato, milza e polmone) in cui lo stafilococco si disperde, il fenomeno della diminuzione brusca è appena accennato, mentre la diminuzione graduale fino alla completa sterilità va di pari passo con la diminuzione lenta constatabile nella cavità peritoneale.

Nell'omento i microbi, giunti per contiguità e per fagocitosi da parte dei polinucleati che si rinvennero abbondanti nelle prime 3 a 6 ore, diminuiscono anche in modo brusco, ma con ritardo e meno nettamente che per la cavità peritoneale.

Questo fenomeno della caduta rapida del numero dei microbi nella cavità peritoneale e nell'omento è più precoce nelle cavie tubercolose, giacché si constata alla 6<sup>a</sup> ora invece che alla 24<sup>a</sup>-48<sup>a</sup> ora delle cavie controllo.

Nonostante la precoce diminuzione del numero dei microbi nella cavità peritoneale, la sterilità completa si raggiunge in tempi presso a poco uguali come nelle cavie controllo.

Nell'omento invece, alla precoce diminuzione dei microbi, segue anche una più precoce sterilizzazione dello stesso (v. tabella n. 6).

Negli organi (fegato, milza, polmone) delle cavie tubercolose, data la minore dispersione dei microbi, si ottiene la sterilità completa in tempi più brevi che nelle cavie controllo.

#### **Brevi considerazioni sul meccanismo della resistenza aspecifica alle infezioni degli animali tubercolosi**

Tre fatti caratterizzano la dispersione del b. tifico e del micrococco melitense usati come germi di prova nelle cavie tubercolose: 1) la dispersione limitata; 2) la fissazione *in loco* e nelle stazioni linfatiche prossimiori o nell'omento nelle cavie provate per via peritoneale; 3) la più precoce sterilizzazione dei microbi di prova.

Questi fatti che per molti aspetti e soprattutto per la minima dispersione e per la spiccata fissazione locale ripetono grosso modo quello che è stato osservato da BOQUET e KRAUSE e PETERS nella superinfezione tubercolare, si verificano sia quando l'inoculazione di prova viene praticata per via sottocutanea nella piega dell'inguine sia che i germi vengano inoculati per via peritoneale.

La più rapida sterilizzazione dei microbi di prova da parte degli organi nelle cavie tubercolose non è solo in rapporto col minor numero di germi che si disperdono nei diversi organi, ma è soprattutto in relazione con un maggior potere battericida da parte dei tessuti degli animali tubercolosi; tanto ciò è vero che il focolaio locale d'inoculazione, sia quello della piega dell'inguine per le cavie inoculate per via sottocutanea, sia il peritoneo per quelle inoculate per via peritoneale, si sterilizza anche esso più precocemente non solo, ma già a partire dalle prime ore, dà luogo a un numero ridotto di microbi rispetto alle cavie controllo inoculate con la medesima dose.

Lo stafilococco, che tende poco a disperdersi se inoculato per via sottocutanea, rivela apparentemente meno chiaramente i tre fatti sopra citati; se però alla via sottocutanea si sostituisce la via peritoneale, che per ragioni ovvie dà luogo ad una dispersione generale accentuata, si osserva ugualmente bene la stessa curva di minore dispersione e di più rapida sterilizzazione. L'eccezione della cavità peritoneale è solo per la sterilizzazione finale di tutti gli stafilococchi inoculati, perchè rispetto alla dose totale inocolata la massima parte viene uccisa nelle prime 3 a 6 ore nelle cavie tubercolose. Questa sterilizzazione del maggior numero degli stafilococchi presenti nel peritoneo avviene in maniera brusca tra la 3<sup>a</sup> e la 6<sup>a</sup> ora; ciò che prova che la causa della più pronta sterilizzazione dei microbi da parte delle cavie tubercolose non è tanto in rapporto con un aumento del potere battericida delle cellule o degli umori, ma è soprattutto in rapporto con una manifesta iper-reattività sviluppatasi nelle cavie tubercolose a causa della infezione tubercolare. L'iper-reattività adunque, che si osserva nelle infezioni croniche come pure nelle infezioni acute cronicizzate naturalmente o con artifici di tecnica, come ha messo in evidenza ZIRONI, è la causa e non l'effetto della più precoce sterilizzazione dei microbi, sia che essa si manifesti nella forma brusca, come è stato da me riscontrato non solo per i microbi del peritoneo ma anche per quelli dell'omento nell'infezione di prova per via peritoneale con lo stafilococco, sia che si esplichino in una forma meno tumultuosa, come si verifica per lo stafilococco inoculato per via sottocutanea e per il tifo ed il melitense inoculati per entrambe le vie.

Anzi, l'iper-reattività che conduce a una più rapida sterilizzazione della maggior parte dei microbi inoculati, si può osservare non solo localmente, come nell'esempio dello stafilococco inoculato per via peritoneale, ma anche negli organi in cui i microbi si sono dispersi, come il caso del melitense che, nelle cavie tubercolose inoculate per via sottocutanea, presenta una caduta rapida del numero dei microbi poco dopo raggiunto il massimo della dispersione nei diversi organi, mentre nelle cavie controllo, inoculate ugualmente con il melitense, alla massima dispersione segue un periodo di stato della durata di 2 a 4 giorni, come ho innanzi riferito.

Se solo l'iper-reattività si manifestasse nelle cavie tubercolose l'effetto sarebbe costantemente la sterilizzazione precoce e rapida dei microbi di prova qualunque fosse la dose inocolata. Ma il fatto che la inoculazione dei microbi nella dose non mortale per le cavie controllo da me adoperata, provoca soprattutto per il tifo ma anche per il melitense, sofferenze marcate ed evidenti quando si adopera la via peritoneale e tali da condurre a morte qualche animale nelle prime 24 ore, come ho innanzi riferito, e che le dosi forti conducono sempre a morte l'animale, come ha visto BORDER, indica che nelle cavie tubercolose accanto ai fenomeni d'iper-reattività di cui è espressione la

maggior resistenza alla super-infezione eterologa, vi sono i fenomeni d'ipersensibilità che danno luogo alla sofferenza delle cavie od alla morte secondo la minore o maggior dose di microbi o antigeni microbici che sono serviti per la iniezione di prova.

L'iper-reattività e l'ipersensibilità sono congiunte nel tempo perchè entrambe si verificano nelle prime 12 a 24 ore dalla iniezione di prova con microbi eterologhi; sono in rapporto con la entità delle lesioni tubercolari, perchè nelle cavie con tubercolosi ancora limitata alle sole glandole linfatiche l'ipersensibilità fa difetto o quasi e l'iper-reattività, con la conseguente minore dispersione e più rapida sterilizzazione, è minima o è incostante; manifestano i loro effetti finali in maniera variabile in dipendenza della dose di prova dei microbi eterologhi che penetrano nell'organismo e della via d'inoculazione. Propriamente quando i germi che penetrano nell'organismo sono pochi o la via di inoculazione è meno pericolosa (sottocutanea), l'iper-reattività, dando luogo alla sterilizzazione precoce e rapida dei microbi, evita gli effetti dannosi dell'ipersensibilità, che vanno dal malessere alla morte e dà la *restitutio ad integrum* dell'animale; quando invece la dose dei microbi è forte o la via di penetrazione è meno innocua (peritoneale), riuscendo l'iper-reattività insufficiente alla sterilizzazione della massima parte dei microbi, si manifestano i fenomeni d'ipersensibilità concomitanti con i loro effetti deleteri.

Così si spiega come gli infermi di tubercolosi più o meno avanzata vanno meno soggetti alle malattie infettive particolarmente polmonari poichè, in genere, nelle infezioni naturali il numero dei microbi che penetra nell'organismo è ordinariamente scarso e quindi i fenomeni d'iper-reattività sono più che sufficienti alla precoce e rapida sterilizzazione dei microbi penetrati, senza che l'ipersensibilità concomitante produca i suoi effetti altamente dannosi, come invece succede negli stessi tubercolotici quando vi sia una carica massiva dei microbi penetrati.

Siccome però i fenomeni d'iper-reattività sono sempre accompagnati dai fenomeni d'ipersensibilità, la penetrazione degli scarsi microbi nei tubercolotici dà luogo ugualmente ai fenomeni dell'ipersensibilità, che si rivelano con la valetudinarietà frequente dei tubercolotici, di cui sono espressione gli stati catarrali delle mucose nasali e delle vie aeree superiori.

In conclusione quindi, nella infezione sperimentale come nella infezione naturale dell'animale e dell'uomo, i fenomeni d'iper-reattività che portano in breve tempo alla *restitutio ad integrum* dell'animale o dell'uomo tubercolotico hanno la prevalenza quando la carica sperimentale o naturale dei microbi eterologhi è modesta; i fenomeni d'ipersensibilità con la conseguenza della malattia grave e dell'esito infausto hanno la prevalenza quando la carica sperimentale o naturale dei microbi è elevata.

## CONCLUSIONI

Nelle cavie tubercolose la dispersione negli organi del tifo e del melitense soprattutto e in minor grado dello stafilococco, è più limitata che nelle cavie controllo, sia quando i microbi di prova vengono inoculati per via sottocutanea, sia quando vengono inoculati per via peritoneale.

Nelle cavie tubercolose, comunque inoculate, è evidente un arresto moderato *in loco* ed una fissazione nelle glandole linfatiche prossimiori o, rispettivamente, nell'omento dei microbi di prova. Questi fenomeni di arresto e di fissazione dei microbi di prova non sono così spiccati come nella super-infezione tubercolare.

Le cavie tubercolose, comunque inoculate, sterilizzano il tifo, il melitense e lo stafilococco precocemente, rapidamente e completamente negli organi in cui detti microbi si disperdono, mentre *in loco* la sterilizzazione, pure essendo più precoce e rapida, non è completa, particolarmente per lo stafilococco, perchè una piccola quantità di microbi persiste nel focolaio di inoculazione e viene sterilizzata lentamente.

La maggiore resistenza delle cavie tubercolose verso infezioni di prova con microbi eterologhi è, quindi, in dipendenza di una minore dispersione e di un aumento del potere battericida dei tessuti.

Il potere battericida precoce e rapido verso dosi non mortali di microbi di prova, è funzione della iper-reattività degli animali tubercolosi, dato che si rivela in maniera brusca nelle prime 3 a 12 ore per quelle infezioni che, come il melitense e lo stafilococco, scompaiono lentamente dai tessuti degli animali controllo.

## BIBLIOGRAFIA

- AMELUNG: « Münch. Med. Woch. », vol. 66, pag. 1321, 1919.  
 ARRIGONI e TRONCHETTI: « Ann. d'Igiene », vol. 43, pag. 465, 1933.  
 A. ASCOLI: « Revue de la Tuberculose », vol. 13, pag. 5, 1932.  
 — « Bioch. e Terapia Sperimentale », fasc. 4, pagg. 161 e 173, 1930; fasc. 5, pag. 157, 1930; fasc. 6, pag. 249, 1930; fasc. 7, pag. 345, 1930; fasc. 8, 1930; fasc. 10, pag. 333, 1932.  
 ATTIMONELLI: « Accademia Pugliese di Scienze », seduta del 10 giugno 1933.  
 — « Giorn. Batt. e Imm. », t. 12, pag. 641, 1934.  
 BACHALLI: « Münch. Med. Woch. », vol. 66, pag. 133, 1919.  
 BOQUET: « Ann. Ist. Pasteur », vol. 50, pag. 5, 1933.  
 BOQUET, NINNI e BRETEY: « C. R. Soc. Biol. », t. 117, pag. 311, 1934.  
 CALMETTE: « Ann. Ist. Pasteur », vol. 49, supplemento, 1932.  
 — « Ann. Ist. Pasteur », vol. 45, pag. 325, 1930.  
 CALMETTE e SAENZ: « Ann. Ist. Pasteur », vol. 50, pag. 433, 1933.  
 CANTACUZENE J.: « Ann. Ist. Pasteur », t. 42, pag. 642, 1928.  
 CREISCHER: « Deutsch. Med. Woch. », vol. 45, pag. 323, 1919.  
 DEUSCH: « Münch. Med. Woch. », vol. 66, pag. 434, 1919.  
 HIRAYAMA: « Zeitsch. f. Imm. », vol. 68, pag. 230, 1930.  
 KRAUSE e PETERS: « Amer. Rev. Tub. », vol. 4, pag. 551, 1920.

- LEICHTWEISS: «Münch. Med. Woch.», vol. 66, pag. 810, 1919.  
NEUMAYER: «Münch. Med. Woch.», vol. 65, pag. 1230, 1918.  
NINNI e DE SANCTIS MONALDI: «C. R. Soc. Biol.», vol. 107, pag. 1246, 1931; e vol. 109, pagina 1091, 1932.  
— «Giorn. Batt. e Imm.», vol. 12, pag. 5, 1934.  
QUÉRANGAL e CARBONNIERES: «Ann. Ist. Pasteur», vol. 50, pag. 283, 1933.  
SARNOWIEC: «Ann. Ist. Pasteur», t. 55, pag. 175, 1935.  
ZIRONI: *Fenomeni allergici nelle malattie da infezione*. Convegno Volta, 1933.  
— «Boll. Soc. Intern. Microb.», fasc. 10, pag. 191, 1936.

## RIASSUNTO

*L'A. studia il meccanismo della maggiore resistenza degli animali tubercolosi inoculati per via sottocutanea o peritoneale con dosi non mortali di tifo, di melitense e di stafilococco, e trova che esso è dovuto solo in parte alla temporanea e limitata fissazione dei germi nelle glandole linfatiche prossimiori o nell'omento, ma principalmente a una dispersione minore negli organi e ad un aumentato potere battericida, sia locale che degli organi stessi, in funzione dei fenomeni d'iper-reattività.*

~~22083~~

55562



