



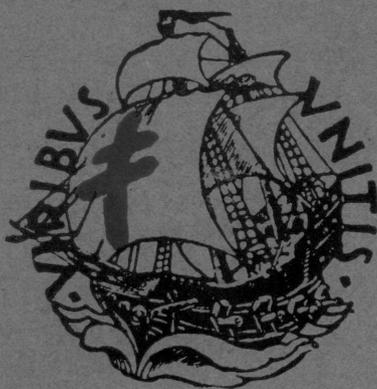
Leg. 909

OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI » DELL'I.N.F.P.S.
Direttore: prof. F. BOSCHETTI

Dott. ISABELLA MEO-COLOMBO

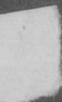
COMPORTAMENTO SIERO-EMATOLOGICO NELLA TBC. SPERIMENTALE DEL CONIGLIO E DELLA CAVIA E SUOI RAPPORTI COLLE LESIONI ANATOMICHE

Estratto dalla Rivista "Lotta contro la tubercolosi" - Anno VIII, n. 1 - Gennaio 1937-XV



Ben
B
55
61

STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA", - ROMA



OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI » DELL'I.N.F.P.S.
Direttore: prof. F. BOCCHETTI

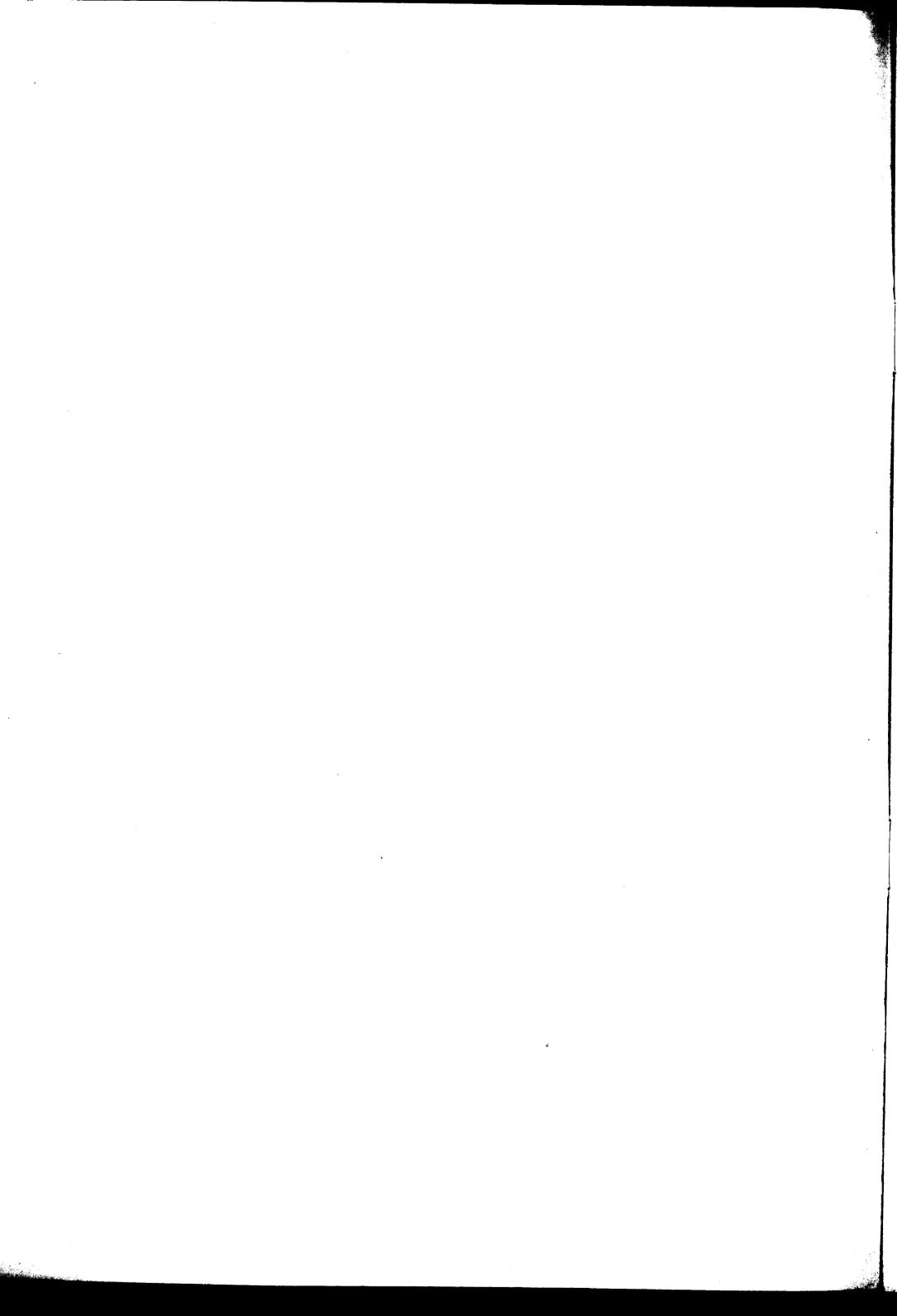
Dott. ISABELLA MEO-COLOMBO

COMPORAMENTO SIERO-EMATOLOGICO NELLA TBC. SPERIMENTALE DEL CONIGLIO E DELLA CAVIA E SUOI RAPPORTI COLLE LESIONI ANATOMICHE

Estratto dalla Rivista " **Lotta contro la tubercolosi** " - Anno VIII, n. 1 - Gennaio 1937-XV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA" - ROMA



Gli studi sulle ricerche siero-ematologiche nella tubercolosi hanno, soprattutto negli ultimi anni, affaticato falangi di AA., ed improbo sarebbe il lavoro di cercar di ripetere (anche molto brevemente) quanto è stato trovato e scritto su di esse.

I lavori eseguiti sull'argomento nel campo della patologia umana non hanno la possibilità di un contemporaneo sicuro riferimento allo stato anatomo-patologico dell'affezione in quel dato periodo. Tutti i dati infatti che possiamo avere dalla clinica (anamnestici, obbiettivi, radiologici, batteriologici, ecc.) non possono sempre fornirci quelle importanti indicazioni (inizio, forma, tipo evolutivo) che vorremmo poter dedurre per paragonare la risposta siero-ematologica col particolare atteggiamento anatomo-clinico dell'organismo.

I dati che si hanno sicuri sono, nella tubercolosi, quelli che riguardano un periodo in cui la malattia è già ben costituita; in esso infatti le reazioni sierologiche hanno il massimo della positività, giudicata in senso assoluto, se la consideriamo nei riguardi di una certa (anche se momentanea) stabilità, in senso relativo, se, accanto al concetto diagnostico, vogliamo considerare quello prognostico.

E' risultato infatti anche da recenti ricerche eseguite nel nostro laboratorio dal dott. D'AMBROSIO, che il massimo di reazioni positive si ha in un periodo di stabilizzazione della malattia, che tale positività è minore nel periodo di evoluzione ed è minima in quello di regressione. Sorge da tali dati la necessità di seguire (a scopo prognostico) il comportamento (nel tempo) di queste reazioni. Noi potremo infatti, dalla modificata risposta di una reazione sierologica, dedurre un dato mutamento nell'andamento della lesione.

Ma nella patologia umana, certamente, accanto a tutti quei dati clinici

radiologici e di laboratorio che possono, anche con una forte presunzione di fondatezza, farci diagnosticare una data fase della malattia, ci manca sempre la possibilità di confronto con i dati anatomici. E' per questo che, accanto al succitato lavoro, che tratta dell'argomento nel campo clinico dal punto di vista diagnostico e prognostico, abbiamo creduto di aggiungere a quella serie di ricerche, alcune di ordine sperimentale sul coniglio e sulla cavia, per stabilire:

1) a quale punto dall'inizio dell'infezione compare la positività delle reazioni sierologiche, e quale valore esse abbiano nello stabilire precocemente la diagnosi di tubercolosi;

2) il comportamento delle varie reazioni nei determinati periodi di evoluzione dell'infezione sperimentale;

3) il confronto tra il comportamento siero-ematologico degli animali e il quadro anatomo-patologico della loro affezione, sia in quelli deceduti spontaneamente in vari periodi, sia in quelli sacrificati in un determinato momento della malattia, corrispondente ad un determinato atteggiamento (reazioni positive o negative) del siero degli animali stessi.

A tale scopo in questo lavoro ho studiato alcune reazioni sierologiche (WITEBSKY, MEINICKE, TAKATA-ARA, WELTMANN), la formula leucocitaria, la formula di Arneith e l'indice $\frac{L}{M}$ nei conigli e nelle cavie prima e dopo di averli infettati, parte per via endovenosa, parte per via sottocutanea. Dopo l'infezione le reazioni sono state ripetute più volte a vari giorni di distanza. Nel momento in cui si è avuta la maggiore positività di molte di esse, sono stati sacrificati una cavia ed un coniglio infettati per via sottocutanea e con reazioni positive, una cavia ed un coniglio infettati come sopra e con reazioni negative; una cavia ed un coniglio infettati per via endovenosa e con reazioni negative; una cavia ed un coniglio infettati come sopra e con reazioni positive.

Di tali animali, oltre che l'autopsia, è stato eseguito l'esame istologico. Di tutti gli animali venuti a morte è stato eseguito il controllo anatomico.

Sono stati infettati 100 animali: 50 conigli e 50 cavie.

I conigli dal n. 1 al n. 25 sono stati infettati con cc. 0,5 di sospensione all'1% di ceppo Vallée, di cui era assicurata la virulenza, iniettata sotto cute alla regione inguinale D.; dal n. 26 al n. 50 è stato inoculato per via endovenosa (alla v. marginale) 1 cmc. di sospensione (al $2^{\frac{1}{10000}}$) dello stesso ceppo Vallée.

Le cavie dal n. 1 al n. 40 sono state infettate sotto cute alla regione inguinale D. con 1/2 centigrammo di ceppo ~~ma~~no (di cui era assicurata la virulenza) sospeso in 1 cmc. di soluzione fisiologica. Dal n. 41 al 50 hanno

ricevuto per via endovenosa 0,10 cmc. di una sospensione al 2^o/₁₀₀₀ di ceppo umano.

Prima dell'infezione è stato preso il peso dei singoli animali, è stata ad essi eseguita la intra-dermorcazione. Sono state eseguite le reazioni sierologiche di Meinicke, Witebsky, Weltmann, Takata-Ara, la formula leucocitaria, la formula di Arneht e calcolato l'indice $\frac{L}{M}$.

Dopo l'infezione le ricerche sono state ripetute varie volte come risulta dalle singole tabelle (vedi tabelle che espongono i risultati delle varie reazioni).

CONIGLI - Reazione di Meinicke (di flocculazione)

TABELLA I.

Num.	1 ^o /7	13/7	19/7	31/7	16/8	Num.	1 ^o /7	13/7	19/7	31/7	16/8
1	-	-	+++	++++	++	26	-	-	-	-	-
2	-	-	-	++++	-	27	-	-	-	-	++
3	-	-	-	-	-	28	-	-	-	-	++++
4	-	-	-	++++	++++	29	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
6	-	-	++++	++++	++++	31	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	32	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	33	-	-	-	-	++
9	-	-	++++	++	+	34	-	-	-	+	-
10	-	-	++++	-	-	35	-	-	-	++	++++
11	-	-	-	-	-	36	-	-	-	-	-
12	-	++	++++	+-	-	37	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	++	38	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	39	-	-	-	++	-
15	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-	-
16	-	-	-	++	-	41	-	-	-	++	-
17	-	-	-	-	-	42	-	-	-	++++	++++
18	-	-	-	-	-	43	-	-	-	-	-
19	-	-	-	++	++++	44	-	-	+	-	-
20	-	-	-	++	-	45	-	-	+	-	-
21	-	-	-	+	++++	46	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	47	-	-	+	-	-
23	-	-	-	-	-	48	-	-	-	-	-
24	-	-	-	+	-	49	-	-	-	-	++
25	-	-	-	-	-	50	-	-	-	-	-

TABELLA II.

CONIGLI - Reazione di Witebsky - Kl. K. (deviazione del complemento)

Num.	1 ^o /7	13/7	19/7	31/7	16/8	Num.	1 ^o 7	13 7	19 7	31 7	16,8
1	-	-	+++	+++	++	26	-				
2	-	-		++	++	27	-			+	+++
3	-	++				28	-	--			
4	-	-		+		29	-				
5	-	+++				30	-				
6	-	-	-	-	++	31	-	-		-	-
7	-					32	-	-			
8	++					33	-	-		+++	+++
9	-	-	-	+	+	34	-	-		++	++
10						35	-	-		++	+++
11	-	-	-			36	-				
12	-	-	-	+++	++	37	-				
13	-	++		-	+	38	-	-		-	++
14	-	-	-			39	-	-		++	-
15	-					40	-	-		-	++
16	-		-	-	++	41	-	-		-	
17	-					42	-	-		-	+++
18	-					43	-	-		-	+
19	-	-	-	+	++	44	-	-		-	+++
20	-	-	-	++	+++	45	-	-		-	+++
21	-	-	-			46	-	-		-	++
22	-					47	-	-		-	++
23	-	-				48	-	-		-	+++
24	-	-		+++	+++	49	-	-		-	+
25	-	-	-	+++	+++	50	-	-		-	++

TABELLA III.

CONIGLI - Reazione di Weltmann (reazione di coagulazione)

Num.	19/7	19/7	31/7	16/8	Num.	19/7	19/7	31 7	16/8
1	1-9	1-9	1-8	1-9	5	1-9	1-9		
2	1-8	1-8	1-6		6	1-9	1-9	1-8	1-9
3	1-9	1-8			7	1-6	1-8		
4	1-8	1-8	1-8	1-8	8	1-8			

Segue Tabella III

Num.	19/7	19/7	31/7	16/8	Num.	19/8	19/7	31/7	16/8
9	1-9	1-8	1-8		30	1-10			
10	1-8				31	1-10	1-9	1-8	1-8
11	1-9	1-9			32	1-10	1-7		
12	1-9	1-9	1-7	1-8	33	1-9	1-9	1-7	1-7
13	1-7	1-9	1-6	1-8	34	1-9	1-9	1-9	1-9
14	1-8		1-9		35	1-9	1-7		1-8
15	1-9				36	1-9			
16	1-4		1-7	1-8	37	1-9			
17	1-9				38	1-9		1-8	1-9
18	1-10				39	1-9		1-7	1-8
19	1-9	1-9	1-8	1-8	40	1-9		1-6	1-8
20	1-10	1-9	1-9	1-7	41	1-9	1-7	1-8	1-8
21	1-10				42	1-9		1-8	1-8
22	1-4				43	1-9		1-8	
23	1-7	1-7			44	1-9		1-8	1-8
24	1-9	1-8	1-8	1-8	45	1-9	1-8	1-8	1-8
25	1-10	1-8	1-8	1-8	46	1-9		1-10	1-9
26	1-10				47	1-9	1-9		1-6
27	1-10	1-9	1-8	1-8	48	1-9	1-8	1-8	1-7
28	1-10	1-8			49	1-9		1-8	1-9
29	1-10				50	1-9		1-7	1-9

TABELLA IV.

CONIGLI

Indice linfociti : monociti						Formula di Arneht					
Num.	19/7	13/7	19/7	31/7	16/8	Num.	19/7	13/7	19/7	31/7	16/8
1	16	17	7	18	6	1	D.	D.	D.	D.	D.
2	17	40	11	5		2	D.	D.	D.	D.	
3	16	23				3	D.	D.			
4	43	5	55	5	3.5	4	D.	D.	D.	D.	D.
5	11	8	27			5	D.	D.	S.		
6	8	6	9	12	2	6	D.	D.	D.	D.	D.
7	15					7	D.				
8	58					8	D.				
9	12	52	16	17	2	9	D.	S.	D.	D.	S.
10	10					10	D.				

Segue Tabella IV

Num.	1°/7	13/7	19/7	31/7	16/8	Num.	1°/7	13/7	19/7	31/7	15/8
11	26	9	12	6.5		11	D.	D.	D.	S.	
12	8.5	8.3	49	7	4	12	D.	D.	D.	S.	S.
13	22	3.4	5.3	2	1.4	13	D.	D.	D.	D.	S.
14	8	7				14	D.	S.			
15	10					15	D.				
16	16					16	D.				
17	54					17	D.				
18	11					18	D.				
19	49	29		7	4.9	19	S.	D.		D.	D.
20	24	24		7	6	20	D.	D.		D.	D.
21	35	33		2	9	21	D.	D.		D.	D.
22						22	D.				
23	22	40				23	D.	S.			
24	40	16		6	2.6	24	D.	D.		D.	D.
25	34			4.5	17	25	D.	S.		D.	D.
26	34					26	D.				
27	52	27		5	11	27	D.			D.	D.
28	43	36		39		28	D.	D.		D.	
29	38					29	D.				
30	33					30	D.				
31	27	40		16	9	31	S.	D.		D.	D.
32	31					32	S.				
33	21	11		6	4.8	33	D.	D.		D.	D.
34	45	7				34	D.	D.		D.	D.
35	22.5		50	5	5	35	D.				
36	22.5					36	S.				
37	25					37	D.				
38	16.5		50	7	8	38	D.		D.	D.	D.
39	45	9	8	8	4.5	39	D.		D.	D.	D.
40	18		30	24	9.2	40	D.		D.	D.	D.
41	21	35	50	3.8	2.8	41	D.	S.	D.	D.	D.
42	35		40	11	3	42	D.		D.	D.	D.
43	21		8	8	3.5	43	D.			D.	D.
44	30		25	14	4	44	D.	S.	D.	D.	D.
45	38	25	7	63	4	45	D.	D.	D.	D.	D.
46	35		8.5	13	3	46	D.	D.	D.	S.	D.
47	35		8			47	D.	D.	D.		
48	40		11	8	4	48	D.	D.	S.	D.	D.
49	56		3	9	3	49	D.	D.	S.	D.	D.
50	34		9	8.5	3	50	D.		S.	D.	D.

CONIGLI (titolazione delle emolisine)

TABELLA V.

Num.	1° 7	13 7	19 7	31/7	16,8	Num.	1° 7	13,7	19,7	31/7	16,8
1			1:10	1:5	1:15	26	1:5				
2			1:10	ass	1:2	27	1:15	1:10		ass	1:15
3						28	1:30		1:50		
4	1:15	1:30	1:50	1:50	1:5	29	1:5				
5						30	ass				
6	1:10	ass	ass	ass	ass	31	1:5	1:10		ass	1:5
7						32	1:10	1:2			
8						33	1:20	1:10		1:5	1:30
9			1:1	ass		34	ass	1:10		1:30	1:30
10						35	ass	1:15		1:5	1:15
11	ass					36	ass				
12	1:10	ass	ass			37					
13	ass		ass	1:15	ass	38	1:15		1:100	1:5	ass
14		1:3				39	1:10		1:10	ass	1:50
15	1:4					40	ass		1:30	1:30	
16	1:30			1:15	1:5	41	1:100		1:10	1:100	
17						42	ass		1:3	ass	1:15
18	1:30					43	1:30		ass	1:15	1:100
19	1:10	ass		ass	ass	44	1:30		1:3	1:50	1:5
20	1:15	1:15		1:15	1:15	45	ass		ass	ass	ass
21	1:15		1:15		1:15	46	1:10		ass	1:50	1:30
22	1:2					47	1:10		1:10		
23	1:30	ass				48	ass		1:200	ass	1:100
24	1:7	1:200		1:15	1:30	49	1:30	ass		1:5	1:30
25	1:5			ass	1:5	50	1:30		1:50	1:15	1:30

CAVIE - Intradermoreazioni

TABELLA VI.

Num.	1° 7	19 7	22/7	5 8	16,8	Num.	1° 7	19,7	22/7	5/8	16/8
1	—		+	+	+	13	—		—	—	+
2	—	—	—	—	+	14	—		—	—	+
3	—		+	+	+	15	—		+	+	+
4	—		+	+	+	16	—				
5	—		—	—	+	17	—				
6	—	—		—	+	18	—		—	+	
7	—		+			19	—	++	++		
8	—					20	—		—	—	—
9	—		—	—	—	21	—				
10	—	—	—	—	+	22	—				
11	—		+	+	+	23	—		—	+	+
12	—		—		+	24	—		+	+	

Segue Tabella VI

Num.	1°/7	19/7	22/7	5/8	16/8		Num	1°/7	19/7	22/7	5/10	16/10
25	-		-	-	+		38	-	-	-		+
26	-		-	-	-		39	-	-	-	-	+
27	-		+	+			40	-	-	-	-	+
28	-		-	-			41	-	-	-	-	
29	-		-	-	+		42	-	-	-	-	
30	-		-	-	+		43	-	-	-	-	+
31	-		-	-	+		44	-	-	-	-	+
32	-		-	-	+		45	-	-	-	-	
33	-		-	-			46	-	-	-	-	
34	-		-	-	+		47	-	-	-	-	
35	-		-	-			48	-	-	-	-	
36	-		-	-	+		49	-	-	+	-	-
37	-	-		-	+		50	-	-	+	+	+

TABELLA VII.

CAVIE - Reazione di Witebsky Kl. K. (deviazione del complemento)

N.	3/7	19/7	22/7	31/7	16/8	20/9		N.	3/7	19/7	22/7	31/7	16/8	29/9
1	-	-	-	-	-	+		26	-	-	-	-	-	
2	-	-	-	++++	++++	+		27	-	-	-	-	-	++
3	-	-	-	++++	+	++++		28	-	-	-	++++	-	
4	-	-	-	++++	++++			29	-	-	-	-	++++	
5	-	-	-	++++	++++			30	-	-	-	++	-	
6	-	-	-	++++	++++	++++		31	-	-	-	+	++++	++++
7	-	-	-	++++				32	-	-	-	-	-	++++
8	-	-	+	++++				33	-	-	-	++++	++++	
9	-	-	-	-	++++	+		34	-	-	-	++++	-	
10	-	-	-	++++				35	-	-	-	-	-	
11	-	-	-	-	-	++++		36	-	-	-	+	++++	++++
12	-	-	-	++++	++	++++		37	-	-	-	++	-	
13	-	-	-	-	+	++++		38	-	-	-	-	++	++++
14	-	-	-	-	+	-		39	-	-	-	-	-	++
15	-	-	+	-	-			40	-	-	-	-	+	++++
16	-	-	+	-	-			41	-	-	-	-	-	++++
17	-	-	-	++				42	-	-	-	-	+	++++
18	-	-	+	+				43	-	-	-	-	++++	
19	-	-	-	+				44	-	-	-	-	++++	
20	-	-	+	++++	-			45	-	-	-	-	++++	
21	-	-	-	-	-	-		46	-	-	-	-	++++	++++
22	-	-	-	+		++++		47	-	-	-	-	-	
23	-	-	-	-	-			48	-	-	-	-	-	
24	-	-	-	-	-	+		49	-	-	-	-	-	
25	-	-	-	-	-			50	-	-	+	-	++	

CAVIE - Reazione di Weltmann (coagulazione)

TABELLA VIII.

Num.	10 7	19 7	22 7	31 7	16 8	20 9	Num.	10 7	19 7	22 7	31 7	16 8	20 9
1	1-6		1-4	1-6	1-7	1-12	26	1-5	1-6			1-6	1-9
2	1-5		1-4	1-3	1-6	1-9	27	1-6	1-6	1-4	1-6	1-6	
3	1-5		1-5	1-7	1-7	1-9	28	1-5		1-3			
4	1-5		1-5	1-5	1-7		29	1-7	1-4		1-7	1-6	
5	1-6		1-4	1-6	1-7		30	1-6	1-6		1-3	1-7	1-9
6	1-5		1-7	1-3	1-7	1-9	31	1-5			1-5	1-6	1-8
7	1-5		1-3	1-4			32	1-6			1-3	1-7	
8	1-6		1-5	1-4			33	1-6			1-4	1-7	
9	1-6		1-5	1-3	1-7		34	1-7				1-6	
10	1-5		1-4	1-4	1-7	1-12	35	1-5			1-8		1-12
11	1-6		1-5	1-6	1-7		36	1-5					
12	1-6		1-5	1-8	1-7	1-9	37	1-6				1-8	1-9
13	1-5		1-7	1-7	1-8	1-9	38	1-6			1-6	1-8	1-12
14	1-4		1-4	1-6	1-7	1-11	39	1-5			1-5	1-8	1-9
15	1-4		1-5	1-5	1-7	1-12	40	1-6			1-6	1-7	1-9
16	1-5		1-4	1-4	1-6		41	1-6	1-5		1-6	1-8	1-13
17	1-5		1-4				42	1-7	1-5				
18	1-6		1-4				43	1-6			1-4	1-7	
19	1-5		1-6	1-4			44	1-6	1-5				
20	1-5		1-9				45	1-6	1-5		1-7	1-6	1-9
21	1-6	1-6	1-5	1-8	1-6	1-9	46	1-6	1-6				
22	1-5		1-5				47	1-6					
23	1-6		1-6	1-4	1-7	1-11	48	1-6		1-4	1-7		
24	1-5	1-4	1-4				49	1-6		1-6	1-8	1-8	
25	1-6	1-4	1-5				50	1-5		1-6		1-5	

CAVIE - Reazione di Takata-Ara (floculazione)

TABELLA IX.

N.	19 7	19 7	22 7	31 7	16 8	20 9	N.	19 7	19 7	22 7	31 7	16 8	20 9
1	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	+++
2	-	-	-	-	-	-	13	-	-	-	-	-	+++
3	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-	+++
4	-	-	-	-	-	-	15	-	+	-	-	-	
5	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-	+	-	
6	-	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	+	-	
8	-	-	-	-	-	-	19	-	-	-	-	-	
9	-	-	-	-	-	+++	20	-	-	-	-	+	
10	-	-	-	-	-	-	21	-	+	-	+	-	-
11	-	-	-	-	-	-	22	-	+	-	+	-	-

Segue Tabella IX

N.	19/7	19/7	22/7	31/7	16/7	20/8	N.	19/7	19/7	22/7	31/7	16/8	20/9
23	—	—	—	—	—	+	37	—	—	—	—	—	+
24	—	+	—	—	—		38	—	—	—	—	—	++
25	—	+	—	—	—		39	—	—	—	—	—	—
26	—	—	—	—	—	++	40	—	—	—	—	—	+
27	—	—	—	—	—		41	—	—	—	—	—	++
28	—	—	—	—	—		42	—	—	—	—	—	
29	—	+	—	—	—		43	—	—	—	—	—	
30	—	—	—	—	—	++	44	—	—	—	—	—	
31	—	+	—	—	—	++	45	—	—	—	—	—	—
32	—	—	—	—	—		46	—	+	—	—	—	
33	—	—	—	—	—		47	—	—	—	—	—	
34	—	—	—	—	—		48	—	—	—	—	—	
35	—	—	—	—	—		49	—	—	—	—	—	
36	—	—	—	—	—	+++	50	—	—	—	—	—	

TABELLA X.

CAVIE

Indice linfociti : monociti						Formula di Arneht					
Num.	19/7	19/7	31/7	16/8	20/9	Num.	19/7	19/7	31/7	16/8	20/9
1	7	4.4	4.2	5.4	4	1	D.	D.	S.	D.	D.
2	60	2	8	1.9	15	2	D.	D.	S.	S.	D.
3	48	3.8	5	1.7	4	3	D.	D.	S.	S.	D.
4	70	2.5	5	5		4	D.	D.	S.	D.	
5	4	9	8	3.4		5	D.	D.	S.	S.	
6	12	2.3	4	6		6	D.	D.	S.	D.	S.
7	60	8	6			7	D.	D.	S.		
8	22	4.5	4			8	D.	D.	D.		
9	15	4.9	5	2.3		9	D.	S.	D.	D.	
10	66	7	60	3		10	D.	D.	D.	S.	
11	19	6.4	8	3.8	21	11	D.	D.	D.	S.	S.
12	8	7	7	6	3	12	D.	D.	D.	S.	S.
13	15	25	23	3	6	13	D.	S.	D.	D.	S.
14	30	6	4.4	3.3	12	14	D.	D.	S.	D.	S.
15	64	4	3.3	5		15	D.	D.	D.	D.	
16	34	10	5	3.8		16	D.	D.	D.	D.	
17	11					17	D.				
18	56	7	4			18	D.	D.	D.		
19	11	9				19	D.	S.			
20	13	10	3			20	D.	S.	S.		
21	19	14	5	7	7.5	21	D.	D.	D.	S.	S.
22	10	5				22	D.	D.			
23	13	7	8	1.8	11	23	D.	D.	D.	D.	S.

segue Tabella X.

Indice linfociti : monociti						Formula di Arneht					
Num.	19/8	19/7	31/7	16/8	20/9	Num.	19/7	19/7	31/7	16/8	20/9
24	25	2				24	D.	D.			
25	9					25	D.				
26	62	43	3.7	3.7	2.8	26	D.	S.	S.	D.	S.
27	58	3.5	8	5		27	D.	S.	S.	S.	
28	43	36	39			28	D.				
29	7	2.3	1.2			29	D.	D.	D.		
30	9	2.3	9	6	4	30	D.	D.	D.	S.	D.
31	27	2	20	2	2.5	31	D.		D.	D.	S.
32	34		4.5	4		32	D.		S.	D.	
33	28		4.1	4.4		33	D.		S.	D.	
34	32		4.4			34	D.		D.		
35	11		3.4	8	8.7	35	D.		S.	S.	S.
36	11				6.4	36	D.				
37	10			7	10	37	D.		D.	D.	S.
38	9.3		24	4.4	26	38	D.		S.	S.	S.
39	25		6	1.9	12	39	D.		S.	D.	S.
40	10		2.1	4.7	52	40	D.		S.	S.	S.
41	60	14	9.3	3		41	D.	S.	S.	S.	S.
42	25	3				42	D.	D.			
43	12		3.5	18		43	D.	S.	D.	S.	
44	22.5	4				44	D.	D.			
45	34	7	6	8.9	9	45	D.	S.	S.	D.	S.
46	29	1.82				46	D.	S.			
47	33 1/2					47	D.				
48	12	4				48	D.	S.			
49	20	38	9	2.8		49	D.	S.	S.	S.	S.
50	8	10	5.4	3.5		50	D.	S.	S.	S.	

I conigli sono morti quasi tutti entro i 2 mesi, le cavie hanno vissuto (tranne 5 che hanno vissuto fino a 110 giorni) 80 giorni circa.

Nel decorso della tubercolosi sperimentale, in coincidenza del periodo (dopo circa 40 giorni) in cui si è notata la massima percentuale dei risultati positivi delle reazioni e delle intra-dermoreazioni nelle cavie (nei conigli la cuti, l'intradermo, e l'oftalmo-reazione sono risultate sempre negative) sono stati sacrificati i conigli:

- N. 21 infettato per via sottocutanea con reazioni positive;
- » 20 » » » » » » negative;
- » 35 » » » endovenosa » » positive;
- » 31 » » » » » » negative;



e le cavie:

N. 10	infettata	per via	sottocutanea	con reazioni	positive;
» 27	»	»	»	»	»
» 49	»	»	»	endovenosa	»
» 50	»	»	»	»	»

I risultati dell'esame macroscopico ed istologico degli animali sacrificati sono i seguenti:

CONIGLI.

CONIGLIO N. 21. — *Infezione per via sottocutanea e reazioni positive.*

All'autopsia: Cascosi della ghiandola inguinale D., milza grossa.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: I bronchi non presentano il loro lume occupato da elementi patologici, la loro parete è netta, l'epitelio è integro e su di esso è deposto un esile strato di sostanza amorfa colorata in bleu (muco). Però attorno ad essi si scorgono con grande frequenza degli accumuli stipati costituiti da numerose cellule in grande prevalenza rotonde con nucleo intensamente colorato uniforme a tipo linfocitario e con scarso alone protoplasmatico difficilmente individuabile con chiarezza.

Tali infiltrazioni peribronchiali che spesso circondano i grossi e medi bronchi a guisa di manicotto circolare sconfinano dalla periferia dei condotti bronchiali per dare un aspetto simile (infiltrazione a cellule rotonde) nel parenchima polmonare circostante.

Analoghi infiltrati si scorgono però anche indipendentemente dai bronchi in qualsiasi punto dei polmoni, anche in zone sottopleuriche; spesso anche in vicinanza dell'avventizia di grossi e medi vasi, molto più frequentemente attorno ai piccoli vasi.

La grandezza degli infiltrati diffusi del parenchima è variabile raggiungendo un massimo (di superficie) paragonabile all'estensione di 5 o 6 alveoli. Piccoli infiltrati si riscontrano anche in singoli setti inter-alveolari in cui la ricchezza delle cellule a tipo linfocitario li ispessisce e li rende tozzi e grossolani. L'infiltrazione è quasi esclusivamente interstiziale e quando essa raggiunge proporzioni cospicue queste avvengono a spese degli alveoli che vengono spostati, deformati, impiccoliti. Non si nota un aumento di elementi cellulari e protoplasmatici riferibile ad una neoformazione connettivale.

Notasi anche un modico riempimento vasale.

Milza: All'infuori di una ricca vascolarizzazione non si notano particolari alterazioni. Non si osservano zone necrotiche, nè speciali infiltrazioni cellulari, sono visibili i follicoli.

Fegato: Normale la struttura. Qualche lieve infiltrazione perivasale di cellule rotonde più o meno stipate, alcune scolorate.

Reni: Nulla di anormale.

CONIGLIO N. 20. — *Infezione sottocutanea e reazioni negative.*

All'esame macroscopico non si rinvennero lesioni.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: In mezzo a vaste zone di tessuto polmonare normale si notano, ad infiltrare i setti inter-alveolari, scarsissimi accumuli di elementi linfocitari che superano di rado l'ampiezza di un alveolo. Tali accumuli sono prevalentemente peribronchiali e per la loro scarsità alterano pochissimo l'aspetto della sezione.

Si nota discreto riempimento vasale.

Per la *milza*, il *fegato* e i *reni* l'esame istologico si accorda perfettamente con quello del n. 21.

CONIGLIO N. 35. — *Infettato per via endovenosa: reazioni sierologiche positive.*
Non lesioni macroscopiche all'autopsia.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: Le lesioni istologiche in questo caso sono di gran lunga inferiori a quelle riscontrate negli infetti per via sottocutanea perchè la gran maggioranza degli alveoli non appare deformata ed è per grandi tratti di aspetto uniformemente regolare. Però anche qui, sia nelle zone sottopleuriche sia nelle zone centrali, si riscontrano degli accumuli interstiziali di cellule rotonde intensamente colorate che però rispetto a quelli del n. 21 sono più rari e meno vasti sorpassando di rado l'estensione di un alveolo. L'infiltrazione peribronchiale e perivascolare è quasi assente; il lume bronchiale è vuoto, il riempimento vasale è modesto.

Milza: Non si riscontra in questo caso nessuna alterazione.

Fegato: Vaste e numerose zone di infiltrazione perivasale linfocitaria.

Reni: Nulla.

CONIGLIO N. 31. — *Infezione per via endovenosa e reazioni negative.*

All'autopsia non si notano alterazioni macroscopiche.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: Le lesioni sono in questo caso quasi assenti. La quasi totalità degli alveoli presenta una struttura normale e senza deformazioni. Solo qualche setto inter-alveolare è infiltrato da pochi elementi linfocitari. Manca del tutto la infiltrazione peribronchiale e perivasale.

Il riempimento vasale è scarso.

Milza: Normale la struttura; discreto riempimento vasale.

Fegato: Vaste e numerose zone di infiltrazione perivasale linfocitaria. Non si notano alterazioni della struttura, nè delle cellule; non si osservano zone necrotiche.

Reni: Non si notano alterazioni.

In complesso può dirsi che le lesioni sono più estese nei conigli infettati per via sottocutanea che in quelli infettati per via endovenosa e a questa prevalenza di lesioni corrispondeva in vita (subito prima che gli animali venissero sacrificati) una maggiore positività delle reazioni.

E' interessante notare come dei conigli infettati per via sottocutanea nel coniglio n. 21 che presentava le reazioni positive si sia riscontrata la caseosi della ghiandola inguinale, mentre nel coniglio n. 20 che presentava le reazioni negative non si siano riscontrati segni di tubercolosi locale.

CAVIE.

CAVIA N. 10. — *Infettata per via sottocutanea e con reazioni positive.*

All'autopsia: Caseosi delle glandole inguinali D. retroperitoneali e tracheobronchiali, tubercoli diffusi ai polmoni e alla milza.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: La quantità degli alveoli polmonari riconoscibili e identificabili come indenni è molto scarsa al punto che l'aspetto della sezione solo in pochi tratti è riconducibile alla morfologia polmonare normale. La maggior parte della sezione mostra come l'aspetto di un organo pieno, solo qua e là interrotto da zone vuote, delle quali, alcune corrispondono ad alveoli o rimpiccoliti per compressione (dovuta ad ingrossamento dei setti) o ingranditi (enfisema).

Altre zone sono in intimo rapporto, perchè vi fanno parte, con tratti privi di struttura, amorfici necrotici.

Le due alterazioni fondamentali del preparato che si alternano in vario modo sono costituite da fortissimo accumulo di infiltrazione linfocitaria sia peribronchiale sia perivasale sia interstiziale (e in quest'ultimo caso in forma di aree estese grossolane tozze) e da una gran quantità di tubercoli con i caratteri classici e di varia grandezza.

Il riempimento vasale appare notevole.

Milza: Grosse aree di tessuto in parte completamente necrotico e in parte con residui nucleari e cellule con i componenti ipocromici. Qualcuna di queste zone è perivasale. Fra di esse si notano zone di piccole cellule rotonde stipate. Alcuni dei tratti necrotici sono periferici ricoperti di endotelio peritoneale non alterato e che qua e là riposa su degli elementi fibrillari piuttosto lassi.

Nel sistema dei setti e delle trabecole appaiono, tra le fibrille, anche degli elementi cellulari rotondi che spesso si accumulano alla periferia di essi. I corpuscoli di Malpighi appaiono scarsamente distinguibili, e ove lo sono con sicurezza, sono circondate da un fortissimo accumulo di cellule a tipo linfocitario. Il sistema dei seni venosi è in forte grado sviluppato conferendo nei singoli campi l'aspetto di un tessuto cavernoso. Nell'interno dei seni misto a riempimento venoso, costituito da accumuli stipati di emazie, si scorgono anche delle cellule linfocitarie e dei granuli scuri amorfi come di pigmento.

Fegato: Si osservano qua e là infiltrati parvicellulari formati da linfociti. In molti di essi si notano numerose cellule giganti. Alcune di queste zone si presentano con alterazione necrotica al centro.

Reni: Nulla di anormale.

CAVIA N. 27. — *Infettata per via sottocutanea e con reazioni negative.*

All'autopsia: Tubercoli diffusi ai polmoni ed alla milza.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: Anche in questa cavia come nel n. 10, si osservano zone di tessuto alterato per una infiltrazione linfocitaria peribronchiale e perivasale, e per tubercoli, alcuni dei quali, con i caratteri classici. Le lesioni, però, sono molto meno estese che nel n. 10.

Per la *milza* e per il *fegato* le lesioni diversificano solo quantitativamente da quelle del n. 10 (perchè molto meno estese), il tipo di alterazioni essendo perfettamente identico.

Reni: Anche in questo caso normali.

CAVIA N. 50. — *Cavia infettata per via endovenosa e con reazioni positive.*

All'autopsia: Numerosi tubercoli ai polmoni ed alla milza.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: Le lesioni sono scarse di numero, ma notevoli per gravità ed estensione. Ad una modesta infiltrazione parvicellulare sparsa qua e là, che di poco modifica l'aspetto alveolare della sezione, si aggiungono delle zone necrotiche caseose alcune riconducibili all'aspetto di tipici tubercoli e di piccola estensione, altre notevolmente estese amorphe sia centrali sia sottopleuriche, e in quest'ultimo caso ricoperte da un ispessimento fibrillare connettivale a scarsi nuclei. Zone contenenti nel loro interno alcuni residui nucleari scolorati e irregolari per forma e contenenti alle volte, però in posizione eccentrica, lumi bronchiali alterati nel loro rivestimento epiteliale e qualcuno con un tratto della parete bronchiale interrotto eroso attraverso il quale la massa necrotica sparsa di residui nucleari fa prominenza nel lume stesso del bronco. Discreto grado di replezione vasale.

Milza: Forte accumulo di cellule linfocitarie intorno a molti corpuscoli di Malpighi che infiltrano i setti e le trabecole dissociando e comprimendo le fibrille. Le pareti delle piccole arterie si vedono in alcuni tratti circondate da zone di cellule rotonde stipate inframmezzate spesso da sostanza amorfa scolorata. I seni venosi sono notevol-

mentale riempiti da emazie in mezzo alle quali in alcuni tratti si scorgono elementi cellulari rotondi che sono del tutto identici ad elementi simili infiltranti la parete.

Fegato: La struttura fondamentale dell'organo è conservata. Negli spazi interlobulari abbastanza frequentemente si notano due tipi di alterazione: o dei grossi accumuli linfocitari stipati della grandezza pressappoco di un lobulo epatico, che deformano gli acini circostanti rendendoli a forma di triangolo o di mezza luna, infiltrazioni attraversate da fasci di fibrille sulle quali sono come orientati gli elementi rotondi cellulari ai quali però si aggiungono anche cellule fusate; oppure delle zone di uguale grandezza, ed anche più grandi, nell'interno delle quali l'infiltrazione cellulare si dirada, presentando invece dei residui nucleari, e qua e là qualche grosso elemento cellulare, perdendo la trama fibrillare ed assumendo l'aspetto amorfo granulare, mentre alla periferia persiste il contorno di infiltrazione linfocitaria descritto sopra. Non si nota riempimento vasale. Le cellule epatiche appaiono ordinate in cordoni senza alterazioni apprezzabili della struttura del protoplasma.

Renì: Non si notano alterazioni.

CAVIA N. 49. — *Infettata per via endovenosa e con reazioni negative.*

All'autopsia: Pochi tubercoli ai polmoni, milza grossa.

ESAME ISTOLOGICO:

Polmoni: Le lesioni sono simili a quelle del n. 50, però assai meno estese. Anche qui si osservano tubercoli e zone di infiltrazione parvicellulare, ma di numero notevolmente inferiore a quelle del n. 50.

Le lesioni della *milza* e del *fegato* sono del tutto simili a quelle del n. 50 e se ne differenziano solo quantitativamente essendo assai più scarse.

A carico dei *renì* non si notano alterazioni di sorta.

Nelle cavie, dunque, lesioni presenti in tutte (con reazioni negative e positive), ma molto più estese in quelle infette per via sottocutanea che in quelle infette per via endovenosa e in quelle presentanti le reazioni positive.

Volendo studiare complessivamente le lesioni riscontrate (all'autopsia) negli animali infetti, ho ritenuto opportuno raggruppare gli animali morti in determinati lassi di tempo e rapportare i risultati delle reazioni a quelli dell'autopsia.

Conigli:

1) morti nei primi 20 giorni (19): n. 3, 4, 7, 8, 10, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 23, 26, 29, 30, 36, 37, 47.

In nessuno di questi conigli ad eccezione del n. 22 (che presentava ipertrofia dei gangli inguinali e retro-peritoneali) si sono riscontrate lesioni tubercolari.

Le reazioni sono state negative in tutti tranne che nel n. 3 (Witebsky positiva dopo 10 giorni).

Per la Weltmann non si sono osservate modificazioni nella curva della coagulazione.

2) Conigli morti dai 20 ai 30 giorni dopo l'infezione (2): n. 5, 11.

Nel n. 5 (infetto per via sottocutanea), ipertrofia e caseosi delle glandole inguinali, positiva la reazione di Witebsky dopo 13 giorni; n. 11, caseosi delle

ghiandole inguinali, reazione di Meinicke positiva dopo 19 giorni. Nessuna modificazione della reazione di Weltmann.

3) Conigli morti dai 30 ai 45 giorni (3 infetti per via sottocutanea) dopo l'infezione:

n. 2 - caseosi inguinale, reazione di Meinicke e di Witebsky positive; n. 20 - ucciso per controllo anatomico. Non si rinvengono lesioni macroscopiche ma solo lesioni istologiche (v. sopra). Reazioni di Meinicke e di Witebsky prima positive poi negative, e per la Weltmann spostamento a S. della soglia elettrolitica (da 0,07 a 0,09);

n. 24 - nodulo caseoso inguinale, Witebsky positiva, Meinicke prima positiva poi negativa. Lieve spostamento a S. della soglia elettrolitica (da 0,07 a 0,08).

(6 infetti per via endovenosa):

n. 31 - non segni di lesioni macroscopiche, lievi lesioni istologiche, reazioni negative, non spostamento della soglia elettrolitica;

n. 32 - non segni di lesioni macroscopiche, reazioni negative, spostamento a S. della soglia elettrolitica (da 0,05 a 0,09);

n. 33 - tbc. miliare del polmone, reazione di Witebsky positiva, Meinicke prima positiva poi negativa, Weltmann spostamento a S. (da 0,06 a 0,08);

n. 35 - si uccide, non segni di lesioni macroscopiche, lesioni istologiche, reazioni positive, spostamento della soglia elettrolitica a S. (da 0,06 a 0,07);

n. 39 - non lesioni macroscopiche, reazioni prima positive poi negative, spostamento della soglia elettrolitica (da 0,06 a 0,07).

Negli infetti per via sottocutanea, dunque, lesioni locali e reazioni prima positive e poi negative, spostamento a S. della soglia elettrolitica.

Negli infetti per via endovenosa, lesioni tubercolari a tipo essudativo macro- e microscopiche, reazioni di Meinicke e Witebsky in genere positive o prima positive poi negative, spostamento a S. (più che negli infetti per via sottocutanea) della soglia elettrolitica.

4) Conigli morti dai 45 ai 60 giorni (18): 7 infetti per via sottocutanea e 11 infetti per via endovenosa.

Nei 7 con infezione sottocutanea (n. 1, 6, 9, 12, 16, 19, 25) solo caseosi delle ghiandole inguinali e reazioni positive in 5 casi, in 2 casi prima positive poi negative; lieve spostamento a S. della soglia elettrolitica in tutte.

Degli 11 conigli infettati per via endovenosa, in 7 (n. 28, 40, 44, 45, 48, 49, 50) non si rilevano segni di tubercolosi all'autopsia; in 4 casi (n. 27, 34, 42, 43) segni di tbc. miliare lieve: reazione di Witebsky positiva in tutti, Meinicke positiva in 2 casi, in 1 prima positiva poi negativa, in 1 negativa. Soglia elettrolitica spostata a S.

In complesso si può dire che esiste sempre una corrispondenza tra lesioni e reazioni. Queste possono anche essere negative in casi di lesioni evidenti e possono diventare negative prima della morte se in precedenza erano positive.

Costante lo spostamento a S. della soglia elettrolitica (lesioni essenzialmente essudative data la precocità della morte dei conigli rispetto al possibile stabilirsi di processi di fibrosi).

Cavie:

1) morte nei primi 20 giorni, 7 infette per via sottocutanea: n. 25, 28 senza segni di lesioni tubercolari; n. 17, 22 con ipertrofia delle ghiandole ilari; n. 19, 24 con noduli di caseosi inguinale; n. 37 con caseosi dei gangli inguinali. Reazioni negative. Lieve spostamento a S. della soglia elettrolitica.

In 2 infette per via endovenosa (n. 42, 44) aumento dei gangli ilari, reazioni negative, lieve spostamento a sinistra della soglia elettrolitica.

2) Morte dai 20 ai 30 giorni (n. 8, 18, 34): aumento dei gangli inguinali, lombari, tbc. miliare della milza. Nel n. 8 intradermoreazione positiva, nel n. 18 Witebsky positiva, spostamento a S. della soglia elettrolitica.

3) Morte dai 30 ai 60 giorni: 7 infette per via sottocutanea n. 4, 5, 7, 15, 17, 29, 32 (n. 4, 5, 7) caseosi dei gangli inguinali e lombari, tbc. miliare della milza, intradermoreazione e reazione di Witebsky positive, spostamento a S. della soglia elettrolitica. N. 10: si uccide; caseosi dei gangli inguinali, retroperitoneali, tracheali, tbc. miliare dei polmoni e della milza, intradermoreazione e reazione di Witebsky positive, spostamento a S. della soglia elettrolitica.

Come il n. 10 si sono comportate il n. 15, 17, 29, 32.

Due infette per via endovenosa (n. 49, 50) vengono uccise per il controllo anatomico:

n. 49 - pochi tubercoli ai polmoni, milza grossa senza tubercoli; intradermoreazione e reazioni negative, spostamento a D. della soglia elettrolitica;

n. 50 - reperto uguale al 49: polmoni e milza ricchi di tubercoli, intradermoreazione e reazioni positive, spostamento a D. della soglia elettrolitica.

4) Morte da 2 mesi ad 80 giorni: 17 infette sottocute (n. 2, 3, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 23, 26, 30, 31, 33, 35, 36, 38, 39); caseosi dei gangli inguinali retroperitoneali, tracheo-bronchiali, tubercolosi miliare diffusa della milza e dei polmoni.

Ad eccezione del n. 13 (Witebsky negativa) intradermoreazione e reazioni tutte positive.

T. A. negativa in n. 11, 39, soglia elettrolitica spostata a D. (fibrosi).

Tre cavie infette per via endovenosa:

n. 43 - tbc. miliare del polmone, del fegato e della milza;

n. 45 - non lesioni polmonari tubercolari, nè del fegato, nè della milza, intradermoreazione e reazioni positive. T. A. negativa;

n. 46 - intradermoreazione negativa, reazione di Witebsky e di T. A. positiva, notevole spostamento a D. della soglia elettrolitica.

Anche nelle cavie come nei conigli si ha in genere corrispondenza tra lesioni anatomiche e reazioni.

In alcuni casi con lesioni anatomiche bene evidenti le reazioni possono essere negative.

Interessante è notare il comportamento della Weltmann; mentre nel primo periodo (corrispondente alle lesioni essudative) si ha un netto spostamento a S. della soglia elettrolitica, nel secondo periodo (quando si manifestano i segni della fibrosi) si ha lo spostamento a D.

I risultati dell'esame anatomico dei nostri casi diversificano a seconda dei giorni di infezione precedenti la morte e si accordano perfettamente con quelli descritti dal CALMETTE nell'infezione sperimentale della cavia e che perciò riporto.

L'A. già dopo 6-10 giorni dall'infezione sottocutanea palpa all'inguine un ganglio duro che sfugge sotto il dito e che dapprima grosso come un grano di canape, si accresce sino ad una piccola nocciuola. L'animale di buon aspetto può anche aumentare di peso. Poi verso la 3^a-4^a settimana comincia a dimagrire. La T. sale fino a 39,5, la magrezza aumenta e verso la 8^a, 10^a settimana la morte succede a una profonda cachessia.

All'autopsia: ganglio iniziale enorme, circondato da tessuto edematoso. Al taglio è pieno di pus cremoso denso. L'addome contiene liquido. Il fegato che può esser raddoppiato di volume presenta delle sporgenze arrotondate bianco-giallastre di cui alcune con del pus. La milza 6 o 8 volte più grande del normale è disseminata di grani giallastri che vanno da una testa di spillo ad una lenticchia e contengono pus caseoso.

I reni sono scolorati, le capsule surrenali enormi. L'apertura della cavità toracica fa vedere tubercoli disseminati ai due polmoni specie ai lobi posteriori. I tubercoli sono alcuni piccoli, grigiastri, altri come testa di spillo con centro bianco, zona trasparente intorno.

Le parti vicine del tessuto polmonare sono epatizzate parzialmente e rosse. I gangli tracheo-bronchiali conglomerati formano un ammasso voluminoso comprimente la trachea.

Si osservano talora altri gangli più piccoli da ogni lato dello sterno sulla parete diaframmatica.

Al microscopio si osservano nelle lesioni bacilli di Koch.

La disseminazione dei bacilli tbc. inoculati sotto pelle si effettua rapidamente nella cavia.

A. KRAUSE e WILLIS hanno visto che dalla 12^a alla 24^a ora i bacilli iniettati nella regione inguinale sono trascinati dai linfatici regionali verso il plesso linfatico sotto-addominale, vanno poi nel canale toracico, nelle giugulari, e arrivano ai polmoni per via sanguigna. Qui due vie, alcuni attraverso le fini ramificazioni dei vasi polmonari vanno di nuovo nel sistema linfatico, si localizzano in seguito nel tessuto polmonare donde guadagnano i gangli tracheo-bronchiali. Gli altri dal sistema arterioso sono diffusi nei vari organi, fegato, milza. L'intero percorso è in quattro giorni, anche meno.

Risultati complessivi delle singole reazioni

Peso: I conigli in genere sono aumentati di peso dopo l'infezione e così le cavie; successivamente, però, si è avuta nelle cavie una forte diminuzione di peso prima della morte.

Cutireazione: Nei conigli è stata tentata la cuti, la intradermo, la oftalmo-reazione colla tubercolina bovina ed umana e diluita da 1% ad 1/10 e non si è mai avuta alcuna reazione positiva.

Cavie: È stata adoperata la tubercolina umana diluita all'1% per la intradermoreazione. Nelle cavie infette per via sottocutanea la intradermo-reazione è stata positiva dopo 12 giorni nel 12% dei casi. La positività è gradatamente aumentata fino all'84% dopo 79 giorni.

In quelle infette per via endovenosa la positività della cutireazione è stata del 40% dopo 22 o 31 giorni ed è arrivata al 100% dopo 70 giorni. (v. grafica 1).

Nei conigli infettati per via sottocutanea, endovenosa ed endoperitoneale, NOBECOURT, MANTOUX e numerosi altri autori hanno studiato l'oftalmo e la cutireazione, trovando la cuti sempre negativa e l'oftalmo-reazione incostante. Talora la cutireazione positiva dapprima scompariva per riapparire di nuovo un po' più tardi nello stesso animale; più regolare negli animali portatori di lesioni poco estese che in quelli più gravemente colpiti, non si è rilevata in alcun caso prima del 19° giorno.

WILDBOLZ ha avuto su 20 conigli infettati intravescica con bacilli di origine umana e bovina, dopo 8 settimane, 19 reazioni positive alla cuti- ed oftalmo-reazione.

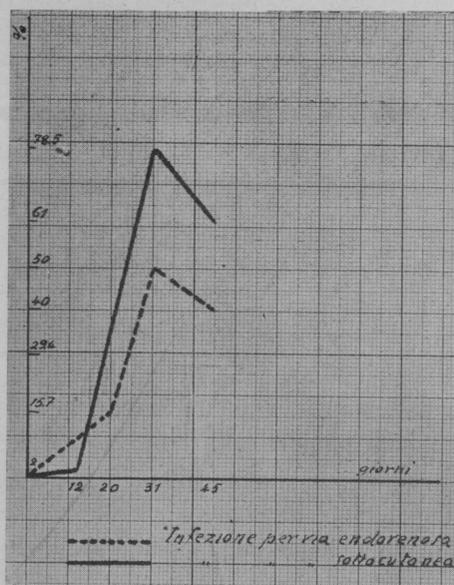
Nelle cavie HAMBURGER e TOPOFUKU hanno cercato dopo quanto tempo dalla infezione la cutireazione diventa positiva rilevando che ciò avviene dopo 6 giorni e talora persino dopo 4 giorni dalla inoculazione. In complesso il tempo normale in cui si avvera il fatto è di circa 2 settimane (BOLDWIM, TRUNDEAU, KINGLORN). Anche in molti dei nostri casi si è avuta dopo 12 giorni la cutireazione positiva e la positività è aumentata nei giorni successivi fino all'84% dopo 79 giorni.

Reazione di Meinicke (flocculazione).

Conigli: È stata eseguita secondo il metodo solito ed è stata ripetuta cinque volte (prima dell'infezione 12, 20, 31 e 45 giorni, dopo dell'infezione per via sottocutanea ed endovenosa).

In nessun caso si è constatata reazione positiva prima dell'infezione.

In un solo caso è stata positiva dopo 12 giorni. Dopo 20 giorni si è notata la comparsa di parecchie reazioni positive il massimo numero delle quali si è avuto dopo 31 giorni. In parecchi casi prima della morte si è osservata la scomparsa della positività della reazione. È importante notare una di-



GRAFICA N. I

Reazione di Meinicke: Conigli. Curva di positività

scelta superiorità: 28,5% di positività nei conigli infetti per via sottocutanea rispetto a quelli infetti per via endovenosa (v. grafica 1).

Nelle cavia la reazione di Meinicke ripetuta sistematicamente con le altre reazioni è risultata sempre negativa.

Secondo MEINICKE la reazione corrisponde al comportamento degli anticorpi specifici i quali seguendo le leggi della immunità sono scarsi all'inizio della malattia, raggiungono il massimo al periodo di stato e scompaiono quando l'infezione è superata. A tal proposito si potrebbe aggiungere che essi scompaiono anche quando l'infezione avendo preso un notevole sviluppo e determinando un aggravamento si va verso la morte (tanto risulta a noi dalle nostre esperienze).

Perchè nella cavia la reazione non è mai positiva?

Il differente comportamento del siero del coniglio e della cavia di fronte ad uguali sostanze non può trovare spiegazione se non nell'intima essenza del meccanismo della reazione stessa. Trattasi infatti di una reazione di flocculazione.

Le cause che determinano questo fenomeno non sono ancora oggi bene accertate ritenendolo alcuni autori in rapporto con un aumento delle globuline, altri con modificazioni fisico-chimiche dei colloidi del siero, altri ancora con il grado di dissociazione idrogenionico del siero.

Secondo alcuni, SACHS, OCTINGEN la variazione del rapporto globuline albumine sarebbe in relazione o con aumento delle globuline o con la distruzione cellulare e la produzione di tossine che stimolano l'aumento delle globuline e del fibronogeno.

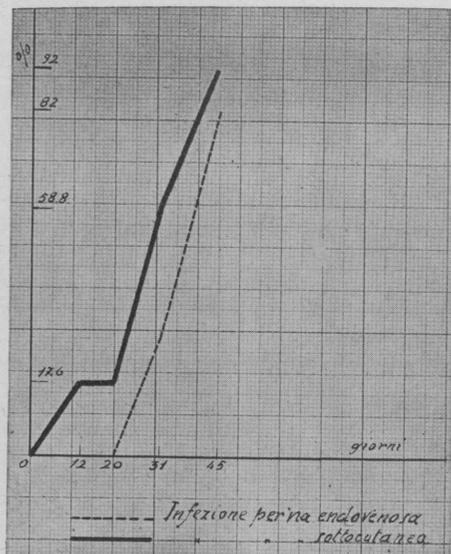
Per LOSSEUR la flocculazione sarebbe una reazione non specifica dell'anticorpo sull'antigene.

Il differente comportamento del coniglio e della cavia tubercolosi di fronte alle stesse soluzioni deve quindi (data l'essenza della reazione di flocculazione) esser messa in rapporto con il differente contenuto in globuline ed albumine nei due animali per cui potrebbe essere interessante cercare ad esempio nella cavia differenti diluizioni di antigene che potrebbero produrre la reazione.

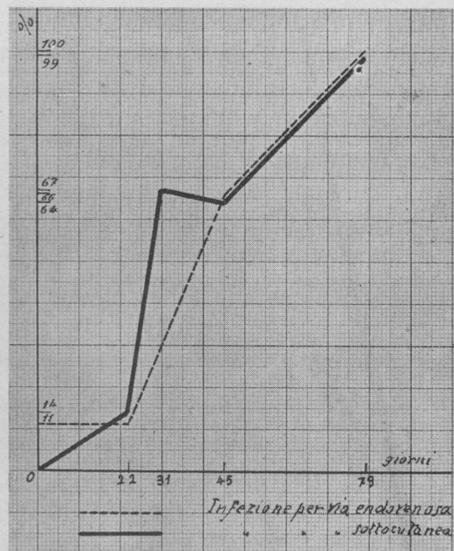
Il problema sarà ripreso a proposito della Weltmann e della R.T.A.

Deviazione del complemento (conigli).

Ho eseguito la *reazione di Witebsky K. K.* perchè da precedenti ricerche è risultato essere la migliore rispetto alle altre reazioni di deviazione del complemento. E' sempre stata eseguita contemporaneamente alla titolazione del potere emolitico del siero (v. tabella); e di tale titolo si è tenuto conto



GRAFICA N. 2

Reazione di Witebsky: **Conigli.** Curva di positività

GRAFICA N. 3

Reazione di Witebsky: **Cavia.** Curva di positività

nel preparare il gruppo emolitico occorrente per la deviazione del complemento.

Prima dell'infezione nessuna reazione positiva. La comparsa delle reazioni positive si è avuta dopo 12 giorni nel 17,6% dei casi in conigli infettati per via sottocutanea. Tale positività si è mantenuta sino a 20 giorni e fino a tale epoca in nessun coniglio infetto per via endovenosa si è avuta reazione positiva. La curva di positività è andata aumentando al 31° giorno ed ha raggiunto il massimo al 45° giorno presentando sempre una maggiore percentuale di reazioni positive nei conigli infetti per via sottocutanea rispetto a quelli infetti per via endovenosa (il 30% al 31° giorno e il 10% al 45° giorno) (v. grafica 2).

Rispetto alla R. di Meinicke la reazione di Witebsky presenta un valore assoluto maggiore di positività del 14%.

La R. di Meinicke però presenta un massimo di positività in un'epoca anteriore rispetto alla Witebsky e mentre per quest'ultima la positività aumenta sempre fino alla morte, per quella decresce; comportamento questo che può

essere un po' in rapporto con il differente significato degli anticorpi delle due differenti reazioni.

(*Cavie*): Non è stata mai riscontrata l'emolisi spontanea rispetto ai globuli di montone.

Per le cavie la reazione di deviazione del complemento si è comportata in maniera perfettamente uguale a quella dei conigli.

La positività è comparsa più tardi (dopo 22 giorni) iniziata anche qui in numero maggiore di casi nelle cavie infette per via sottocutanea, 14 %, rispetto a quelle infette per via endovenosa, 11 %, è andata poi crescendo fino al 99 e 100 % dopo 79 giorni (v. grafica 3).

La positività della reazione di deviazione del complemento è in rapporto con l'abbondanza degli anticorpi.

Il tempo di comparsa di questa reazione è estremamente vario e l'esperienza non ha finora permesso di dare regole precise. In alcuni animali infettati artificialmente si può vedere comparire gli anticorpi prima dell'attitudine a reagire alla tubercolina.

SLATINEAUN e DANELOPU, BESREDKA e MANONKLINE ne hanno trovato a partire dal 4° e 6° giorno nelle cavie.

CHRISTIAN, ROSENBATT, ENGEL, BONER affermano essere solo ricche in anticorpi le cavie trattate con iniezioni di bacilli.

E' certamente sicura l'influenza di iniezioni ripetute di tubercolina di estratti bacillari, di bacilli morti o di deboli dosi di bacilli viventi, virulenti o attenuati, sull'aumento della ricchezza del siero in anticorpi, anche quando tali iniezioni influenzino sfavorevolmente l'evoluzione delle lesioni. Non si potrebbero considerare gli anticorpi come elementi di difesa contro l'infezione tubercolare. Essi sarebbero piuttosto i testimoni delle reazioni cellulari contro i prodotti tossici escretati dai bacilli nei tessuti parassitati o contro la tubercolina introdotta artificialmente nell'organismo sano o malato.

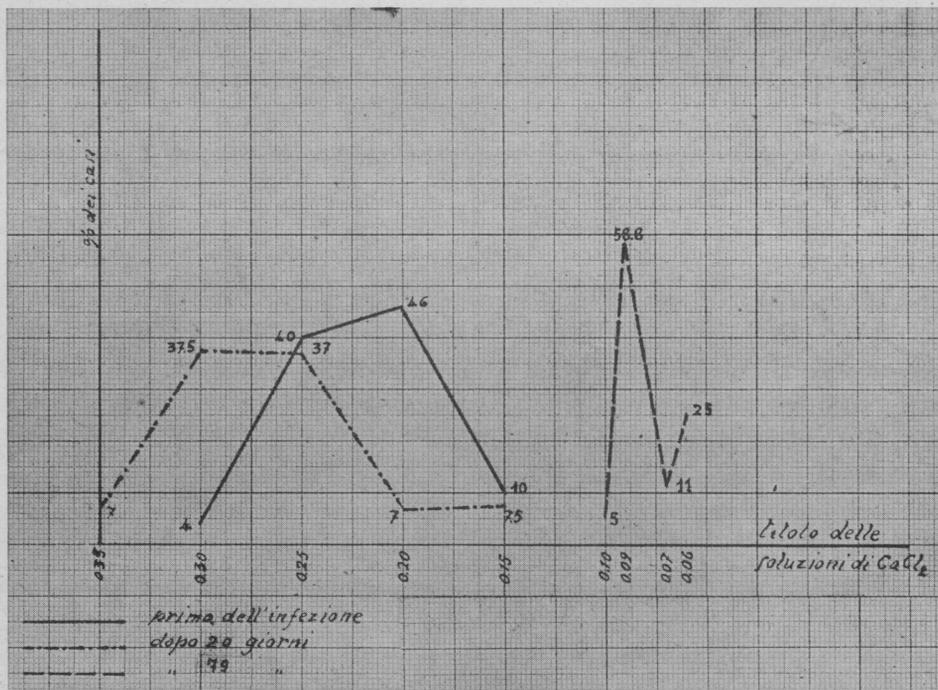
Se è dimostrato che la loro scomparsa nei soggetti colpiti è di una prognosi molto grave, è bene stabilito che la loro abbondanza più o meno grande non è in rapporto diretto con lo stato di immunità o di resistenza all'infezione.

Reazione di Weltmann (coagulazione).

Le diluizioni delle soluzioni di CaCl_2 , dopo prove, sono state stabilite da 0,40 a 0,05 e la reazione è stata, nelle cavie, eseguita con metà dose di siero.

Conigli: La curva normale della Weltmann presenta una percentuale massima di coagulazione fra le soluzioni 0,06 e 0,05. E' però abbastanza ampia essendo compresa fra 0,15 e 0,05.

Dopo 20 giorni per i conigli infetti per via sottocutanea e per quelli infetti per via endovenosa si ha uno spostamento lievissimo verso S. fra 0,07 e 0,06, spostamento che si accentua nei giorni successivi con una curva fra 0,09 e 0,05 (con un massimo a 0,07) dopo 31 giorni e che rimane pressochè invariata dopo 45 giorni. Non sono dimostrabili differenze di un certo valore



GRAFICA N. 4
Reazione di Weltmann: Cavie infette per via sottocutanea

fra le curve dei conigli infetti per via sottocutanea e quelli infetti per via endovenosa.

Cavie: La curva di coagulazione normale oscilla fra le soluzioni di Ca Cl₂ di 0,30 e 0,15 con un massimo di 0,20, 0,25 nelle cavie infette per via sottocutanea. Dopo 20 giorni si ha uno spostamento a S. della curva e cioè tra 0,35 e 0,20. Dopo 31 giorni oscillazioni più ampie, tra 0,35 e 0,10. Dopo 45 giorni e più ancora dopo 79 giorni è nettissimo lo spostamento verso le soluzioni più diluite (a D. cioè) con un massimo a 0,10, 0,09 ma prolungantesi fino a 0,06 nel 25 % dei casi (v. grafica 4).

Nelle cavie infette per via endovenosa le curve della reazione di Weltmann sono del tutto simili a quelle infette per via sottocutanea notandosi anche in queste, prima un lieve spostamento verso le soluzioni più concentrate e successivamente verso le più diluite fino al 0,05 nel 50 % dei casi dopo 79 giorni.

La differenza della curva normale tra il coniglio e la cavia è certamente in rapporto con la differente costituzione dei sieri dei due animali e soprattutto con la loro differente soglia elettrolitica. La reazione si basa infatti sull'influenza del calore su sieri con l'aggiunta di determinate soluzioni di determinati sali. La coagulazione è quindi funzione di una determinata sospen-

sione elettrolitica che varierebbe a seconda dei sali e decorrerebbe parallelamente alla sospensione molecolare.

Questa reazione più di ogni altra pare che rispecchi lo stato fondamentale anatomo patologico della forma morbosa. Infatti dagli AA. è stato messo in rilievo: 1°) uno spostamento a D. (soluzioni più diluite) nei processi produttivi e non attivi; 2°) uno spostamento a S. (soluzioni più concentrate) nelle forme essudative a decorso evolutivo.

Dalle nostre esperienze un tale comportamento risulta nettissimo avendosi (sia nelle cavie che nei conigli) in principio, quando cioè è prevalente la caratteristica essudativa dei processi anatomopatologici, un netto spostamento verso le soluzioni più concentrate della soglia elettrolitica. Successivamente nelle cavie che hanno vissuto più a lungo ed in cui si sono quindi resi manifesti processi di fibrosi (anche parziali) s'è avuto lo spostamento della soglia elettrolitica verso le soluzioni più diluite.

Reazione di Takata-Ara (floculazione).

Sempre negativa nel coniglio è comparsa nelle cavie tardivamente e dopo 79 giorni è stata positiva nel 63% dei casi nelle infette per via sottocutanea e nel 66% in quelle infette per via endovenosa.

La reazione di T. A. eseguita nel siero dipende essenzialmente da aumentata labilità delle proteine. La reazione avviene: 1°) se esiste un aumento delle globuline; 2°) se esiste una diminuzione eccessiva del contenuto di albumina. LAZZARI e SKOUGE trovarono R. T.A. spesso negative anche quando il rapporto $\frac{\text{globuline}}{\text{albumine}}$ non superava 0,60. Essi pensarono che la reazione possa essere inibita da eventuali modificazioni delle globuline indotte dalla malattia tubercolare, che quindi la positività non sia in rapporto con l'aumento di globuline ma determinata da altri fattori.

Il comportamento differente nei conigli e nelle cavie della R. T.A. è certamente in rapporto con la differente composizione del siero di esse. Nelle cavie compare e si accentua tardivamente. Anche qui probabilmente non ha un valore specifico.

Indice linfociti-monociti.

Conigli: E' evidentissima la diminuzione di esso sia nelle forme di infezione per via sottocutanea che in quelle per via endovenosa, diminuzione che progredisce gradualmente fino a raggiungere il 92% nelle prime e l'88% nelle seconde dopo 45 giorni.

Cavie: Anche nelle cavie si ha la diminuzione dell'indice *linfociti-monociti*, però il massimo della diminuzione si ha dopo 22 giorni e nel 93 e 90% rispettivamente nelle cavie infette per via sottocutanea ed endovenosa.

Nei giorni successivi la diminuzione continua, ma è di grado minore che nei primi giorni, ed arriva al 28 e 50% rispettivamente nelle forme di infezione sottocutanea ed endovenosa.

Molti autori si sono occupati dell'argomento. Secondo ACHARD, LOEPER, LACOPÈRE, SABIN, CUNNINGHAM, DOARE, l'indice $\frac{L}{M}$ aumenta se l'animale da esperimento riesce a vincere l'infezione.

DE SANTIS MONALDI, fra le altre modificazioni ematologiche, divise in due gruppi le variazioni del rapporto $\frac{L}{M}$: 1°) Rapporto $\frac{L}{M}$ elevato, animali che riescono a vincere l'infezione; 2°) rapporto $\frac{L}{M}$ che discende fino al negativo, appartiene agli animali che l'infezione conduce all'esito letale.

Aumento dei monociti e quindi minore indice $\frac{L}{M}$ in linea generale è una caratteristica ematologica della tbc.

L'aumento dei monociti è legato all'estensione e gravità della lesione polmonare. Soprattutto al tipo anatomico (più intenso nelle forme produttive ematogene che non nelle forme essudative). Le cause sono la diversa durata dei due tipi anatomoclinici non avendo nelle forme essudative i monociti il tempo di aumentare di numero, occorrendo un certo tempo a che la stimolazione del S.R.E. si traduca in una proliferazione e mobilitazione degli elementi. Le ricerche sperimentali di SABIN e DOAN contrastavano questo, avendo essi trovato che la stimolazione del S.R.E. da parte del bacillo di Koch si effettua in breve tempo poichè in conigli inoculati per via endovenosa con bacilli di tbc. bovina, videro la documentazione istologica di questa reazione da parte degli elementi del S.R.E. nel polmone già dopo 24 ore, nel fegato, nella milza, linfoghiandole, midollo osseo, tra il 6° e il 14° giorno e notarono che l'aumento dei monociti procede parallelo con la formazione di tubercoli.

Nei conigli le modificazioni del rapporto sono state parallele all'evoluzione anatomica. Nelle cavie tale fatto è stato meno evidente essendosi avuto in principio (periodo di processi essudativi) una diminuzione assai più rapida che non nel periodo successivo (inizio di processi fibrosi).

Nella cavia secondo MEDLAR e KOSTLIN, CUNNINGHAM e TOMPKINS, MEDLAR, LUTON, FINNER, ecc., l'infezione tubercolare induce modificazioni che iniziano verso il 7°, 12° giorno dall'inoculazione e l'indice $\frac{L}{M}$ si abbassa col progredire dell'infezione. Anche le nostre esperienze concordano con quelle degli AA.

Formula di Arneth.

Partendo dall'84 % di formule deviate a D. e quindi dal 16 % di deviazioni a S. si ha per i conigli infetti per via sottocutanea un massimo di 36 % di deviazioni a S. dopo 31 giorni, deviazione che giunge al 31 % dopo 45 giorni. La deviazione a S. nei conigli infetti per via endovenosa raggiunge nel 16 % dei casi un massimo del 25 % dopo 20 giorni e scompare gradatamente fino a 0 dopo 45 giorni.

Cavie: Nelle cavie è da tener presente che i leucociti possono avere sino a 7-8 nuclei. La deviazione a S. della formula inizia presto ed è più rapida nelle infezioni per via endovenosa (il 70 %), che nelle cavie infette per via

sottocutanea (25%), dopo 20 giorni. Aumenta in tutte fino a raggiungere dopo 79 giorni il 78% nelle infette per via sottocutanea e il 100% nelle infette per via endovenosa.

CONCLUSIONI

Dai precedenti risultati possono sorgere varie considerazioni.

Non mi soffermo affatto sui dati del peso e della cutireazione nè sulle reazioni di deviazione del complemento, nè sull'indice $\frac{L}{M}$ nè sulla formula di Arneht.

I nostri risultati concordanti in linea di massima con quelle degli autori se anche se ne allontanano per alcuni dati non meritano di essere ulteriormente valutati e discussi.

Ricordo come sia risultata (tra le altre reazioni) quella di Witebsky la più precoce (specie nei conigli) e quella presentante un numero maggiore di risultati positivi rispetto alle reazioni di Meinicke e di Takata-Ara.

La reazione di Meinicke compare più tardi, rispetto a quella di Witebsky e mentre per quest'ultima la positività aumenta e persiste fino alla morte, per la reazione di Meinicke diminuisce prima della morte.

Per tutte le reazioni s'è avuta una maggiore positività negli animali infettati per via sottocutanea rispetto a quella avuta negli animali infettati per via endovenosa, e, considerate nei riguardi delle lesioni anatomiche, il numero di reazioni positive, a parità di infezione, è stato maggiore negli animali con lesioni localizzate essudative e necrotiche (caseosi) che in quelli con lesioni generalizzate a tipo produttivo iperplastico.

Quando la generalizzazione è stata secondaria a fatti in precedenza localizzati, non si nota una differenza nei risultati delle reazioni.

Le lesioni anatomiche negli animali sacrificati dopo 40 giorni sono sempre presenti (almeno le istologiche) anche quando le reazioni sono negative.

Alle reazioni di Meinicke, di Takata-Ara, e di Weltmann intendo rivolgere una maggiore attenzione, sia perchè manca la letteratura sull'argomento e sia perchè i risultati di esse mi sembrano veramente di un certo valore.

Riassumendo quanto per le tre reazioni ho trovato (a parte i dati della positività correlati con lo studio del tipo di infezione) è da notare:

- 1°) La reazione di Meinicke non è mai positiva nelle cavie.
- 2°) La reazione di Takata-Ara non è mai positiva nei conigli.
- 3°) La reazione di Weltmann ha delle soglie elettrolitiche differenti nei due differenti animali.

La questione va certamente riportata alla composizione proteica del siero. Riporto i dati riguardanti la quantità di albumina e di globuline nei due animali.

Nel coniglio normalmente alimentato, secondo ROBERSON, il contenuto

di albumina nel siero è di 4,8%, quello delle globuline è di 1,90%; nel coniglio digiuno da 5 giorni, sempre secondo le ricerche dello stesso autore, è di 6,40% di albumina e di 1,30% di globuline.

HAMMARTIN nel coniglio digiuno avrebbe trovato valori di 4,44% di albumina e di 1,79% di globuline; i valori trovati da IGANAKI (sempre a digiuno) sarebbero rispettivamente di 3,99% e di 1,74%.

Nella cavia (a digiuno) WOLLESEY ha trovato un valore di 5,01% per l'albumina e di 0,93% per le globuline.

A queste differenze già preesistenti nel siero normale dei due animali bisogna aggiungere quelle indotte dalla infezione tubercolare.

VIDAL in un lavoro del 1930 confronta il plasma della cavia normale con quello della cavia tubercolosa. Egli dai suoi studi deduce che il tasso globale delle proteine, delle albumine e del fibrinogeno diminuisce al principio della infezione ed aumenta nell'ultimo periodo della medesima. Le globuline diminuiscono in principio, aumentano in un secondo tempo per diminuire ancora nell'ultimo periodo della malattia.

In complesso il quoziente $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ diminuisce di valore quando la malattia entra nella fase finale. Questi risultati si accordano con quelli ottenuti da altri autori nei loro studi sull'equilibrio proteico dei sieri nella tubercolosi umana.

Lo studio delle proteine da molti autori è stato compiuto anche dal punto di vista immunitario. Ricerche di alcuni (DALE, HORTLEY, DOERRE e BERGER) dimostrano che in molti interventi sull'organismo, specie in seguito ad introduzione di antigeni (proteine eterologhe) si ha aumento delle proteine seriche con una regolare e prolungata modificazione, nel senso che ad un primo periodo di iperglobulinemia (aumento delle globuline) assoluta segue dopo uno-tre mesi un aumento delle sieralbumine. Sembra dunque che il contenuto proteico del plasma si modifichi nei processi immunitari, nel senso di un aumento successivo delle diverse frazioni proteiche, passando dalle meno alle più stabili e disperse (dal fibrinogeno alle globuline e da queste alle albumine).

Tali sostanze che possono avere netta proprietà antigenica possono variare nei vari individui della stessa specie e nello stesso individuo (a seconda delle condizioni dell'organismo).

Secondo BERGER queste modificazioni delle varie proteine possono riflettere stati funzionali diversi delle cellule dell'organismo fabbricanti le plasma-proteine e permettono in certo modo di spiare i processi cellulari intimi nelle varie modificazioni fisio patologiche. Trasportando questi concetti generali nel campo della tbc., possiamo dire che il differente orientamento delle proteine può metterci per esempio al corrente di quello che sia lo stato del S.R.E. in quel dato momento e considerato al tempo stesso il quadro anatomicopatologico completo possiamo renderci conto delle modificazioni plasmatiche che si hanno ad es. in rapporto al primo periodo essudativo delle lesioni (diminuzione delle globuline), e al secondo periodo in cui si manifestano i processi di fibrosi (aumento delle globuline).

Questo dai risultati complessivi delle nostre ricerche.

Ora i differenti comportamenti dei sieri dei conigli e delle cavie fanno pensare che si abbiano delle vere individualità chimiche, oppure solo stati colloidali diversi di una stessa proteina a spiegare una netta specificità zoológica.

Ricerche di OBERSTEINER, PICK, LANDSTEINER, ecc., hanno dimostrato come relativamente piccole modificazioni chimiche della molecola proteica, facciano comparire nuove forme di specificità costitutiva. Certo le differenze chimiche su riportate non possono sfuggire alla squisita delicatezza del processo immunitario.

E tali variazioni possono spiegarci la comparsa di reazioni, ad es. la Takata-Ara (che vanno interpretate non come specifiche ma che possono aversi quando si ha quello speciale atteggiamento chimico del siero). Esse possono dirci perchè varia la soglia elettrolitica del siero nei vari periodi dell'infezione (sierocoagulazione di Weltmann), possono dirci perchè il siero reagisce all'antigene di Meinicke in quella data maniera, in quel determinato periodo, possono dirci perchè a quello speciale atteggiamento sierico corrisponde quella determinata lesione anatomica.

Non è certo in tutto questo da prescindere da quello che è il rapporto tra antigene ed anticorpo, rapporto che inizia con l'infezione stessa e che si manifesta con date reazioni sierologiche con dati spostamenti chimici, con dati processi anatomopatologici. E' certamente allo studio del perchè di questi atteggiamenti chimici noi dobbiamo chiedere l'intimo determinismo di queste reazioni al quale principalmente deve essere rivolta la mente dei futuri ricercatori.

BIBLIOGRAFIA

- ARLOING et MALARTRE: « Comptes rendus de la Soc. de Biol. », dicembre 1927.
 BEANIUS-ADUNCO: *Elementi di fisiologia umana*. U.T.E.T., 1901.
 BESREDKA et MANONKLINE: « Soc. de Biologie », 1914.
 BOUQUET-NÈGRE: « Accad. des Sciences », 1923.
 BUCHHEMO IRENE: « Beitr. Z. Klin. d. Tbk. », bd. 66.
 CALLERIO: « Hematologica », fasc. I, 1928.
 CALMETTE: *L'injection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*. Masson, 1928.
 CORMIO: « Giorn. Batter. Imm. », 1° settembre 1932.
 CAPUANI: « La Clinica Medica Italiana », 1930.
 DARANY: « Zeitschr. für Tuberkulose », 1927.
 LEWIS: « Journ. of ex Med. », 1927.
 DALLA PALMA e DE ANTONI: « Clin. Med. It. », marzo 1931.
 FABRIS: « Lotta contro la Tuberculosis », 1933.
 — « Lotta contro la Tuberculosis », 1934.
 LUCIANI: *Fisiologia dell'uomo*.
 HAUMANN IGANAK, ROBERSON WOLLSEY, citati in *Winterstein Handbuch der Vergleich physiol.*
 MAZZETTI, VANNI e DADDI: « Bollett. Istituto Sier. Mil. », 1934.
 MEO COLOMBO: « Lotta contro la Tbc. », luglio 1936.
 MICHELAZZI: « Rivista di Patologia e Clinica della Tbc. », 1931.
 NOBECOURT et MANTOUX: « Soc. de Biol. », 1907.
 PANAGIA: « Giornale del Medico Pratico », n. 7, 1930.
 PUMER: *Die Sierodiagnose der tuberkulose*. Leipzig, 1927.
 RANGUE et SENEZ: « Marseille Médicale », n. 5, 1927.
 RONDONI: *Biochimica*, 1927.
 SABIN-DOAN: « Journ. of exper. Med. », 1927.

- SCHULTE TIGGES: *Die Tuberkulose*, 1927.
 SIVORI: *L'immunodiagnosi nella tubercolosi*, 1934.
 SECHI: *Reazioni biologiche e di laboratorio nella tubercolosi*. Novara, Cattaneo ed., 1933.
 SLATINEAU et DANIELOU: « Soc. de Biol. », 1914.
 VIDAL: « Comptes rendu de la Soc. de Biol. », 1930.
 WEIL: *Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose*. Paris, Libr. Baillières et fils, 1931.
 WILDEGOLZ: « Berlin Klin. Woch. », 1908.
 WITEBSKY: « Klingenstein Kulm. Klin. Woch. », 1931.
 Per ulteriori dati bibliografici vedi il lavoro del dott. D'AMBROSTO (« Lotta contro la tubercolosi », 1937).

RIASSUNTO

L'A. ha studiato in cavie e conigli infettati per via sottocutanea ed endovenosa (con sospensione di bacilli tubercolari in soluzione fisiologica) la cutirreazione, le reazioni di Witebsky, di Meinicke, di Weltmann, di Takata-Ara, l'indice $\frac{\text{Linfociti}}{\text{Monociti}}$, la formula di Arneth.

In nessun caso ha riscontrato reazioni positive prima dell'infezione ad eccezione di una reazione di Witebsky in un coniglio morto subito dopo l'inoculazione e senza segni di tubercolosi.

La reazione di Witebsky è risultata positiva nel 17% dei casi dopo 12 giorni, nei conigli; nelle cavie la positività è comparsa dopo 22 giorni. Le reazioni hanno avuto un maggiore grado di positività negli animali infetti per via sottocutanea rispetto a quelli infetti per via endovenosa.

La reazione di Meinicke mai positiva nelle cavie, è comparsa nei conigli dopo 20 giorni (solo in un caso dopo 12 giorni) ed ha dato un maggior numero di reazioni positive negli infetti sottocute che per via endovenosa.

Per la reazione di Weltmann si è avuto in un 1° momento nelle cavie e nei conigli uno spostamento a S. della soglia elettrolitica; successivamente nelle cavie si è notato uno spostamento a D.

La reazione di Takata-Ara mai positiva nei conigli, è apparsa tardiva nelle cavie. L'indice linfociti-monociti diminuisce col progredire della malattia.

La formula di Arneth devia leggermente a S. nei conigli in alcuni casi; in un gran numero di casi devia anche a S. nelle cavie.

Le lesioni anatomiche dopo il 20° giorno sempre presenti anche se le reazioni sono negative; dapprima localizzate presentano anche quando si diffondono in un 1° periodo il carattere di lesioni essudative e successivamente si associano a fatti di fibrosi.

A parità di infezione il numero di reazioni positive è stato maggiore negli animali con lesioni localizzate, essudative e necrotiche (caseosi) che in quelli con lesioni generalizzate a tipo produttivo iperplastico.

RESUMÉ

L'A. en cobayes et lapins tuberculisés par injections soucutanées et intraveineuses d'une suspension de bacilles dans la solution physiologique a étudié la cutiréaction, les réactions de Witebsky, de Meinicke, de Weltmann, de Takata-Ara, l'index $\frac{\text{L}}{\text{M}}$, la formule de Arneth.

Il n'a jamais rencontrées réactions positives avant de la tuberculisation hors d'une réaction de Wit. dans un lapin mort tout de suite après l'injection et sans symptômes de tuberculose.

La réaction de Wit. après 12 jours a été positive dans les lapins en 17% des animaux. Dans les cobayes la réaction a été positive après 22 jours. Les animaux infectés

par injections souscutanées ont eu un nombre plus grand de réactions positives que les animaux injectés par injections intraveineuses.

La R. Meinicke toujours négative dans les cobayes a été pour la première fois positive après 20 jours dans les lapins (dans un seul cas après 12 jours). Elle aussi a été positive dans un plus grand nombre d'infections souscutanées qu'intraveineuses.

La R. Weltmann a montré dans un premier moment dans les lapins et les cobayes un déplacement à gauche de la seuil électrolytique, après dans les cobayes le déplacement à droite.

La R. T.-A. toujours négative dans les lapins a été tardivement positive dans les cobayes.

L'index $\frac{L}{M}$ diminue avec le progrès de la maladie.

La formule de Arneth dans quelques cas se déplace à gauche dans les lapins, en plusieurs cas dans les cobayes.

On a toujours des lésions anatomiques après le 20^{ème} jour, même si les réactions sont négatives. Localisées dans un premier moment elles présentent, aussi si elles vont se diffuser, dans un premier temps le caractère de lésions exudatives en s'associant en après à procès fibreux.

Avec la même infection les réactions positives ont été plus nombreuses dans les animaux avec lésions locales (exudatives) que dans ceux avec lésions généralisées.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. hat untersucht Kutivreaktion, Witebsky-R., Meinicke-R., Weltmann-R., Takata-Ara-R., Lymphozyten-Monozyten Index, Arneth-F., bei Meerschweinchen und Kaninchen subkutan und intravenös (mit Tuberkulosebazillen-Suspension in physiologischen Lösung) infiziert.

In keinem Fall waren die Reaktionen vor der Infektion positiv; nur in einem Kaninchen, der gleich nach der Impfung starb, gab es eine positive Witebsky-R.

Die Witebsky-R. ist im 17% der Fällen positiv ausgefallen, nach 12 Tagen an Kaninchen, an Meerschweinchen nur nach 22 Tagen. Die intravenös infizierte Tiere reagierten in einem höheren Prozentsatz positiv als die subkutan geimpfte Tiere.

Die Meinicke-R. ausfiel an Meerschweinchen nie positiv; dagegen erschien bei Kaninchen nach 20 Tagen (nur in einem Fall nach 12 Tagen), und gab einen höheren Positivitätsprozentsatz bei subkutan als bei intravenös geimpften Tieren.

Die Weltmann-R. erzeigte (in erster Zeit) eine Abweichung nach links der elektrolytischen Schwelle; später erschien bei Meerschweinchen eine Abweichung nach rechts.

Die Takata-Ara-R. ist an Kaninchen nie, an Meerschweinchen nur verspätet ausgefallen.

Der Lymphozyten-Monozyten Index nimmt mit dem Fortschreiten der Krankheit ab.

Die Arneth-F. weicht bei Kaninchen in manchen Fällen nach links ab; ebenfalls nach links in hohem Zahl auch bei Meerschweinchen.

Anatomische Verletzungen waren nach dem 20. Tage immer vorhanden, auch wenn die Reaktionen negativ ausgefallen waren; anfangs lokalisiert, erzeugen sie sich nach ihrer Ausbreitung in erster Zeit als exudativ (an Lungen), später sind von fibrösen Reaktionen begleitet.

Bei gleichwertiger Infektion, ausfielen die Reaktionen in höherem Prozentsatz positiv bei Tieren, wo lokalisierte (exudative) als wo generalisierte Verletzungen vorhanden waren.



55601

~~318808~~

