



# RIVISTA ITALIANA DI TERAPIA

PERIODICO MENSILE

DIRETTORI

**Prof. P. CASTELLINO**

Direttore della 1<sup>a</sup> Clinica Medica  
nella R. Univ. di Napoli

**Prof. A. VALENTI**

Direttore dell'Istituto di Farmacologia  
nella R. Univ. di Milano

Redattore: Prof. G. MOLINARI

Editore: A. RUMMO

*Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Bari*

*Prnt.  
B  
59  
19*



## Sul trattamento endorachideo della neurosifilide

per il Prof. G. C. RIQUIER, *Direttore*

Estratto dal N. 9 - 1929

DIREZIONE ED AMMINISTRAZIONE

NAPOLI - Piazza Sette Settembre 22 - NAPOLI

## Sul trattamento endorachideo della neurosifilide

per il Prof. G. C. RIQUIER, *Direttore*

L'idea di impiegare il tartrato basico di bismuto in sospensione oleosa (*Trépol*) per il trattamento endolombare della paralisi progressiva e della tabe mi è venuta dopo la constatazione fatta con Tronconi che lo spazio sottoaracnoideo dei bambini sopporta anche dosi discretamente elevate di questo medicamento e si è radicata maggiormente in me quando, insieme a Ferraro, ho potuto prendere conoscenza e fare una critica obbiettiva di gran parte della letteratura sulla origine, funzione e circolazione del liquido cefalo-rachidiano.

In uno studio preliminare sulla permeabilità delle meningi al Bi mi ero persuaso che, tanto nel normale, quanto nei soggetti con evidenti alterazioni meningee, il *Trépol* iniettato nei muscoli non passava sistematicamente nel liquor e, anche quando vi arrivava, vi giungeva sempre in piccolissime quantità e soltanto dopo somministrazioni endomuscolari globali piuttosto notevoli (1). Sag-

(1) Questo reperto — ricavato da esami sul liquor che ho fatto praticare da due chimici competenti, i professori Ganassini e Sanna rispettivamente delle Università di Pavia e Sassari, e del resto in accordo con le osservazioni di precedenti ricercatori — constitui per me un elemento molto importante in favore della cura endolombare della *neuroleue*.

Di recente però il Fraulini ha affermato che il Bi iniettato nei muscoli passa nel liquido cefalo-rachidiano con estrema facilità; ciò, a prima giunta, potrebbe far considerare la terapia bismutica endorachidea niente altro che una inutile complicazione di quella endomuscolare od endovenosa. Ma così non è perchè, anche se la dimostrazione fornita da questo studioso risultasse costante, rimarrebbe sempre il fatto, purtroppo incontestato, dalla inefficacia della bismuterapia ordinaria nella *neuroleue* tardiva a valorizzare l'ipotesi secondo la quale i medicamenti attraverso la circolazione generale giungerebbero nello spazio sottoaracnoideo o in quantità assolutamente minima o spogliati o diminuiti della loro azione specifica.

giando contemporaneamente il modo di comportarsi del medicamento iniettato per via endorachidea nell'adulto, potevo confermarne, in alcuni casi, la innocuità anche a dosi elevate, la facile diffusibilità dal cavo lombare ai ventricoli cerebrali e la lenta eliminazione dall'organismo.

In possesso di questi dati, tendenti a riconoscere alla terapia endolombare la capacità di portare i medicamenti ad immediato contatto del tessuto nervoso ed a quella fatta attraverso il circolo generale soltanto un'azione indiretta e secondaria, mi sentii incoraggiato a verificare ulteriormente se la introduzione endorachidea della sospensione oleosa di Bi si mantenesse tanto inoffensiva da potersi impiegare in modo sistematico.

I risultati di queste indagini — che non poterono essere nè sollecite, nè numerose, perchè di proposito furono scelti per l'esperimento soltanto soggetti in fasi molto inoltrate di malattia — sono stati dal punto di vista della innocuità del trattamento assolutamente uniformi e costanti. Infatti in 10 neuroletici (7 di paralisi progressiva, 2 di tabe, 1 di meningomielite) trattati complessivamente con 25 iniezioni endorachidee di *Trépol* per bambini ad intervalli di 15-30 giorni, si verificarono reazioni che, non solo non richiamavano neppure lontanamente i gravi fenomeni tossici che non di rado si son visti seguire alla somministrazione endorachidea di antiluetici in soluzione, ma, per intensità e durata, erano tali da potersi considerare molto miti anche rispetto a quelli che si osservano talvolta dopo cure specifiche endovenose.

Risultò inoltre che, in 8 casi, il trattamento era stato capace di modificare rapidamente, attenuandole, le reazioni infiammatorie del liquor e, in due casi, di esplicitare un'influenza favorevole abbastanza duratura su alcune manifestazioni cliniche (cessazione di accessi epilettiformi, di dolori folgoranti e di crisi viscerali).

Indagini più recenti su altri 11 malati (6 di p. p., 3 di tabe, 2 di l. c.), qualcuna rivolta a soggetti in periodo iniziale di malattia, danno una ulteriore conferma della innocuità del metodo e della sua rapida azione sul liquor e permettono di parlare anche di risultati incoraggianti dal punto di vista clinico.

\*\*\*

Per la iniezione endorachidea di *Trépol* non sono necessari particolari accorgimenti tecnici; in una comune siringa da 2 o 3 cmc., bene adattabile al manicotto dell'ago da puntura lombare, si aspira la quantità di medicamento che si vuole in-

niettare, avendo in precedenza un pò riscaldata ed agitata la fialetta per assicurare la omogeneità della sospensione.

Praticata la puntura lombare, con soggetto in posizione seduta, si estraggono da 8 a 12 cmc. di liquor per le ricerche di laboratorio, indi si inietta il medicamento lentamente, facendo qualche pausa durante la introduzione. Il malato subito dopo viene messo a letto, in decubito supino senza guanciaie, e vi rimane, in genere, per 24 ore a dieta liquida.

Ogni iniezione endolombare di *Trépol* è stata seguita da aumento della temperatura in 16 malati dei 21 sottoposti al trattamento (vedi Tabella I).

**TABELLA I**

N. del caso	Malattia	ALBUMINA		LINFOCITI		GLOBULINE		REAZIONE DI WASSERMANN SUL				MODIFICAZIONI CLINICHE FAVOREVOLI		
		Ridotta	Aument.	Ridotti	Aument.	Ridotte	Invariate	SIERO		LIQUOR		Nessuna	Modeste	Notevoli
								Attenuata	Invariata	Attenuata	Invariata			
								(1)		(1)				
1	p. p.	I		I			I				I			
2	p. p.	I		I			I				I			
3	p. p.	I		I			I				I			
4	p. p.	I		I		I					I			
5	p. p.	I		I		I					I			
6	p. p.		I		I		I				I			
7	p. p.	I		I			I				I			
8	p. p.	I		I		I		**			***			I
9	p. p.	I		I		I		*			*			I
10	p. p.		I	I		I		**			*			I
11	p. p.		I	I			I					I		
12	p. p.	I		I			I				I			
13	p. p.	I		I		I		**			*			I
14	m. m. l.	I		I		I		*			****			I
15	l. c.	I		I			I					I		
16	l. c.	I			I		I					I		
17	tabe	I		I			I					I		
18	tabe		I		I		I					I		
19	tabe		I	I		I		**			****			I
20	tabe	I		I		I					*			I
21	tabe		I	I		I					****			I

(1) Il numero degli asterischi vuole indicare il grado della attenuazione.

Il rialzo termico è comparso da 5 a 24 ore dopo la iniezione; quanto ad intensità si è mantenuto in 6 casi entro i 38°, in 6 entro i 39° e in 4 fra 39° e 39.5°; per durata ha oscillato fra 3 e 96 ore.

Il periodo pirogeno è stato in generale rapido; la temperatura non è mai rimasta a lungo attorno al grado massimo raggiunto; la defervescenza è avvenuta quasi sempre in modo piuttosto lento.

Col periodo pirogeno comparve in un caso brivido, in 3 vomito, in una nausea; fenomeni tutti di breve durata.

In 10 casi si ebbe cefalea frontale sempre poco intensa e transitoria, in uno senso di stordimento durato circa un'ora.

La intensità della reazione febbrile non è sembrata in rapporto nè col numero delle iniezioni, nè con le dosi impiegate; uno stesso soggetto poteva presentare una reazione debole dopo una prima iniezione di dose relativamente elevata e reagire di più ad una seconda introduzione di dose uguale od anche più bassa e viceversa.

Forse non è priva di significato la constatazione che nei quattro casi (2 paralisi, 1 lues c., 1 tabe) nei quali mancò qualsiasi segno di reazione, si verificarono solo modificazioni parziali del liquor, e non si ebbe alcun indizio di miglioramento clinico.

Le reazioni febbrili sono state sempre accompagnate da un aumento nella frequenza del polso e del respiro proporzionale al grado della temperatura.

In 4 tabetici dopo la introduzione endolombare del medicamento si ebbe una immediata esacerbazione dei dolori più o meno intensa e di durata variabile da 12 a 36 ore.

Il trattamento col *Trépol* è stato ben tollerato anche da soggetti in condizioni di nutrizione scadenti e con lesioni cardio-renalì in atto.

In tutti i casi trattati la quantità di medicamento introdotto con ciascuna iniezione è stata mantenuta fra 2 e 5 cgr., anche se dosi più forti risultavano ben tollerate (in un tabetico, che non fa parte dei casi considerati in questo contributo, la iniezione di 10 cgr. di *Trépol* non diede luogo a fenomeni reattivi, nè prossimi nè remoti, di qualche entità) perchè è sembrato inutile — in rapporto alla lenta eliminazione del medicamento — ricorrere a dosi più elevate, sulla non tossicità delle quali soltanto una larga esperienza potrebbe dare elementi di certezza.

La stessa lenta eliminazione del Bi attraverso le urine, che per dosi di 3 cgr. di *Trépol* dura all'incirca due settimane (1), ha suggerito di interporre fra l'una e l'altra iniezione un intervallo di almeno 15 giorni. Però anche quando, per contingenti necessità, si dovettero fare introduzioni più

ravvicinate, non si lamentarono inconvenienti di sorta.

La mia esperienza, ancora troppo modesta, non permette di segnare i limiti di tempo nei quali deve svolgersi il trattamento endolombare col *Trépol*; finora mi hanno servito da guida i risultati umorali e clinici: quando dopo 2 o 3 iniezioni non si erano verificate sensibili variazioni nei caratteri patologici del liquor e nel quadro clinico sospendevo la cura; là dove fin dall'inizio si notavano modificazioni favorevoli, anche semplicemente umorali, continuavo nel trattamento tenuto conto della sua innocuità: uno dei miei paralitici ha potuto ricevere nello spazio di 75 giorni cgr. 15,25 di *Trépol* suddivisi in 5 iniezioni.

Siccome la terapia locale endolombare è bene sia associata a quella generale endomuscolare od endovenosa, in pratica potrebbe essere utile frazionarla in cicli di 4-5 iniezioni ciascuno da ripetersi, a seconda dei casi e dei risultati, a distanza di 3-4 mesi, mentre negli intervalli dovrebbero continuarsi le cure specifiche per altre vie.

\*\*\*

In 18 neuroletici su 21 fu osservata una diminuzione della linfocitosi che si accentuava ad ogni introduzione endolombare (nel paralitico del caso 4° ad esempio, 22 giorni dopo la prima iniezione di 3,75 cgr. di *Trépol* il numero dei linfociti era ridotto da 103 a 24 e infine a 5 dopo la terza iniezione). La attenuazione della linfocitosi in 14 casi si associò a riduzione più o meno notevole dell'albumina, in 4 ad aumento. In tre soggetti vi fu accentuazione della linfocitosi due volte con aumento ed una volta con riduzione dell'albumina. L'influenza della medicazione specifica endorachidea sulle globuline risultò meno evidente e più tardiva, non essendosi verificata quasi mai dopo una sola iniezione. Una attenuazione nella intensità delle reazioni per le globuline fu constatata soltanto in dieci casi, in sette dei quali coincideva con la riduzione della linfocitosi e della albumina e in tre si accompagnava ad aumento della albumina e ad attenuazione della linfocitosi.

Le curve delle reazioni colloidali subirono modificazioni lente e poco nette.

La R. W. sul siero risultò favorevolmente influenzata in modo chiaro in quattro casi, in misura meno distinta in due; sul liquor presentò variazioni in otto casi, in tre dei quali (14°, 19°, 21°) rispettivamente dopo la 3°, la 2ª e la 1ª iniezione di *Trépol*, diventò nettamente negativa; in uno (8°), da positiva con + + + per tutte le diluizioni, si ridusse, dopo la 2ª iniezione, ad una positività di + e + + solo su diluizioni di 0.8 e 1 cc.; in altri quattro (9°, 10°, 13°, 20°) si attenuò, ma meno sensibilmente.

Le modificazioni favorevoli della R. W. cinque volte si verificarono insieme alla riduzione della linfocitosi, dell'albumina e delle globuline; tre

(1) Sorvegliando sistematicamente la eliminazione del Bi in quasi tutti i casi trattati ho potuto stabilire che tracce del metallo sono dimostrabili nelle urine ancora 14-16 giorni dopo iniezione endolombare di 3 cgr. di *Trépol*.

Per questo studio mi sono servito della modificazione proposta dal Ganassini al metodo degli stanniti alcalini, il valore pratico della quale è stato riconfermato anche da recentissimi controlli dallo stesso Ganassini fatti coi metodi classici di ricerca analitica del Bi.

**TABELLA II**

N. del caso	Cognome, nome, età malattia	Luce contratta ad anni	Cure fatte	Tempo trascorso dalla malattia al trattamento endolombare	Numero delle iniezioni	Dose complessiva di medicamento	REAZIONE FEBBRILE (2)		Altri fenomeni reattivi	Cure specifiche immediate precedenti il trattamento endolombare	OSSERVAZIONI	
							Intensità	Durata				
							(mgr.)	(ore)				
1	F. G. M. a. 62	21	scarse	25	2	6.25	38°	24	brivido	intense	(1) Appartengono al 1° Gruppo di malati i casi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 17 e 18, al 2° i rimanenti.	
2	D. F. M. a. 39	31	"	36	2	7.50	—	—	—	"		
3	A. A. a. 41	23 (?)	nessuna	8 (?)	2	8.75	—	—	—	scarse		(2) Nei 16 casi le reazioni febbrili, variabili per intensità e durata, furono constatate dopo ogni iniezione; qui sono riportate solo le reazioni massime presentate da ciascun soggetto. Nel caso di meningomielite la febbre presisteva al trattamento endorachideo.
4	S. A. a. 41	20 (?)	"	44	3	10.75	39.5°	96	vomito	discrete		
5	C. G. a. 64	?	"	15	2	7.50	38.°	6	cefalea	"		
6	S. A. a. 35	?	"	12	1	2.00	37.3°	10	cefalea	"		
7	Z. F. a. 54	?	"	13	2	5.00	37.8°	3	cefalea	"		
8	T. E. a. 36	23	scarse	3	3	7.50	38.2°	42	cefalea	scarse		
9	C. L. a. 25	15	"	2 1/2	3	8.25	37.9°	48	cefalea	"		
10	L. A. a. 55	16	"	7 (?)	5	15.25	38°	38	vomito	intense		
11	I. P. a. 51	17	nessuna	30	3	7	39.3°	72	—	scarse		
12	D. F. a. 29	22	scarse	10 (?)	2	6.25	38.2°	30	vomito	"		
13	D. G. a. 29	21	"	10 (?)	3	8.75	39.2°	70	—	intense		
14	P. S. a. 44	?	nessuna	1	3	10.50	—	—	—	—		
15	R. M. a. 56	?	"	12	3	8.75	38.1°	48	cefalea	scarse		
16	G. T. a. 39	31	scarse	15	2	5.00	—	—	—	—		
17	S. G. a. 52	7	intense	10 anni	3	7.00	38.3°	24	cefalea	intense		
18	C. G. a. 58	25	scarse	4 "	2	5.00	—	—	—	scarse		
19	M. N. a. 37	25	"	7 mesi	3	7.25	38.9°	46	cefalea	discrete		
20	L. N. a. 31	16	intense	3 anni	2	5.50	38.6°	44	cefalea	intense		
21	S. B. a. 40	21	"	2 anni	2	4.80	39.2°	72	cefalea stordimento	"		

volte con diminuzione di linfociti e di globuline, ma con aumento dell'albumina (cfr. tabella II).

Con la introduzione endolombare di soluzioni medicamentose ad azione specifica i caratteri patologici del liquor prima si intensificano, poi, in modo lento e graduale, si attenuano. L'accentuazione delle reazioni infiammatorie viene spiegata con la irritazione tossica e meccanica delle meningi per opera del medicamento e della diminuita pressione; quella delle reazioni biologiche con l'azione stimolante del prodotto iniettato. Secondo molti Autori però il medicamento non entra in gioco, è il trattamento endorachideo per sè stesso che esplica un'azione aspecifica, provocando una meningite medicamentosa capace di convertire un processo infiammatorio torpido in una infiammazione acuta e di esaltare le difese organiche dei tessuti.

Nonne e Pette, a proposito della terapia endolombare della neurolue con siero salvarsanzizzato, fanno rilevare che la dose di medicamento somministrata è troppo piccola (frazioni di milligrammo!) per potere svolgere attività specifica.

Dei 21 casi da me trattati con iniezioni endolombari di *Trépol* due reagirono — e non molto intensamente — con esagerazione delle reazioni infiammatorie, mentre 14 presentarono una netta riduzione della linfocitosi e dell'albumina. Le reazioni biologiche furono modificate — più o meno profondamente — in oltre un terzo dei casi.

Faccio rilevare a questo punto che i miglioramenti clinici si ebbero proprio negli otto casi nei quali la R. W. risultò influenzata dal trattamento; alle modificazioni di questa reazione si può pertanto riconoscere un valore prognostico.

Oltre alla attenuazione delle reazioni, che è da contrapporsi alla accentuazione che si nota dopo iniezioni endorachidee di medicinali in soluzione, merita di essere sottolineato il fatto della rapidità con la quale questa si è verificata; miglioramenti e risanamenti del liquor non mi risulta siano stati finora ottenuti in così breve lasso di tempo.

L'esperienza ha dimostrato che migliorare e risanare un liquido cefalo-rachidiano non vuol dire migliorare o guarire una malattia (1) e che buoni risultati dal punto di vista clinico possono aversi anche senza favorevoli modificazioni umorali; ma allorché, come nei miei casi, l'attenuazione o la scomparsa dei caratteri patologici del liquor coincide con la evoluzione favorevole del quadro

clinico, essa non può non avere importanza almeno come indice della azione del medicamento sul complesso del processo morboso.

\*\*\*

L'iniezione endolombare di *Trépol* migliorò sensibilmente le condizioni della nutrizione generale in sei soggetti (1°, 2°, 8°, 13°, 17°, 20°); in uno le peggiorò transitoriamente (4°); le lasciò invariate negli altri.

Un aggravamento temporaneo della sintomatologia psichica si manifestò, insieme allo scadimento fisico, nel caso 4° dopo la 1° iniezione endorachidea.

Una parziale benefica influenza fu notata in tre casi: in un paralitico (3°), subito dopo la prima iniezione, si ebbe la cessazione di insistenti accessi epilettiformi; in un altro (11°) la ripresa del controllo sulla funzione vescicale; in un tabetico (17°) la scomparsa di dolori lancinanti e di crisi viscerali che durava ancora cinque mesi dopo il trattamento. Si trattò di modificazioni di sintomi isolati, scomparenti da variazioni umorali importanti e che possono raggiungersi anche con altri metodi di terapia specifica.

Ma, parlando di buoni effetti in rapporto alla iniezione endolombare della sospensione bismuticica, io prescindendo da questi casi e mi riferisco soltanto a quelli nei quali vi furono modificazioni favorevoli complessive e del quadro neuropsichico e dei caratteri patologici del liquor.

La sintomatologia clinica fu modificata globalmente in due casi, parzialmente in sei.

Dico subito che nella meningomielite luetica ad inizio brusco (14°) l'influenza favorevole della medicazione endorachidea, già evidente dopo la prima iniezione (ritorno dei riflessi patellari, miglioramento nella funzione dello sfintere vescicale, attenuazione dei dolori, parziale ripristino delle sensibilità superficiali) fu resa vana per l'aggravarsi della tossi-infezione generale in rapporto con vaste e profonde piaghe da decubito.

I casi di demenza paralitica migliorati (8° e 9°) riguardano due soggetti, rispettivamente di 36 e 25 anni, con manifestazioni psichiche, insorte da pochi mesi, quasi identiche. Nell'uno e nell'altro ammalato, dopo la prima iniezione, si delineò un miglioramento — rapidamente completatosi e consolidatosi dopo la seconda — che era rappresentato: da cessazione dell'eccitamento psico-motorio e delle idee deliranti; scomparsa (8°) e attenuazione notevole (9°) della euforia; ripristino della attenzione, dell'orientamento, della memoria, della critica e dell'affettività (completo nel caso 8°, cospicuo nel caso 9°); miglioramento della reattività pupillare; scomparsa della amimia e del tremore periorale; riduzione spiccatissima della disartria e ritorno, nel caso 8°, del riflesso patellare prima abolito.

(1) Osservazioni fatte in questa Clinica su paralitici e tabetici dimostrano che la semplice puntura lombare a scopo diagnostico, in qualche caso, è capace di modificare — attenuandole — le reazioni infiammatorie del liquor. Di questo dato bisogna tener conto per la esatta valutazione dell'azione svolta dai medicinali immessi nel cavo durale.

Il paralitico del caso 8°, che già nell'intervallo fra la prima e la seconda iniezione di *Trépol* aveva cominciato a mostrare interesse per i propri affari, riacquistò interamente la capacità lavorativa dopo la seconda iniezione. Dimesso dalla Clinica il 21 maggio non ritornò per la terza introduzione che il 10 agosto essendo stato molto occupato nei lavori di campagna. Il paziente, tanto per venire alla Clinica, quanto per rientrare al proprio paese, compì da solo un lungo viaggio in ferrovia. I famigliari lo ritengono completamente ristabilito, ma notano in lui un grado di irritabilità che prima della malattia non aveva. A sei mesi dalla prima iniezione endolombare le sue condizioni psichiche e neurologiche sono quelle di una *remissione globale ottima*. Nel periodo dal 21 maggio al 10 agosto 1929, successivo alla seconda introduzione endolombare di *Trépol*, non sono state fatte che due iniezioni endomuscolari dello stesso medicamento.

Nel paralitico del caso 9° i segni iniziali del rissetto mentale comparvero a circa 15 giorni dalla prima iniezione e progredirono poi con molta rapidità tanto che il paziente, due settimane dopo la seconda iniezione, poté ritornare alla sua occupazione di calzolaio. Dimostrò però di non aver riacquisita completamente la capacità a lavori autonomi complessi. Il miglioramento si accentuò gradualmente dopo la terza iniezione; a circa sei mesi dall'inizio del trattamento si poteva parlare di *remissione globale buona*.

In altri due paralitici (10° e 13°) si ebbero soltanto miglioramenti incompleti. Nel caso 10° si trattava di un soggetto in condizioni generali scadenti nel quale la sintomatologia psichica, insediata da circa 7 mesi, non aveva minimamente reagito a precedenti cure con Stovarsolo e « Sulfosin ».

Al momento del ricovero (10 maggio 1929) si notavano: anemia, anisocoria, areflessia luminosa della pupilla sinistra, tremori periorali, disartria spiccatissima, abolizione del riflesso patellare destro, stato di agitazione con euforia, delirio di grandezza, allucinazioni, disaffettività, disorientamento, disturbi gravi della memoria e della critica, impulsività, periodi alternati di voracità e di sitofobia. In questo malato il riordinamento complessivo delle funzioni psichiche, notato già pochi giorni dopo la prima iniezione, fu di tal grado da permettere il ritorno in famiglia; però, mentre alcuni sintomi migliorarono progressivamente sino a scomparire, altri si modificarono solo in parte. Ai primi di agosto, dopo cinque iniezioni endolombari, il paziente presentava: esagerato senso di benessere, irritabilità, emotività, disturbi della memoria e della critica.

Il caso 13° riflette un paralitico in cui la malattia datava da poco meno di un anno e si era notevol-

mente aggravata col ripetersi di attacchi epilettiformi.

Al momento del ricovero (7 giugno 1929) il paziente si presentava come irrigidito in tutta la persona; messo a letto rimaneva immobile con gli arti inferiori estesi, i superiori flessi al gomito, le mani chiuse a pugno, il capo reclinato in avanti (*guanciale psichico*), gli occhi sbarrati; non parlava, non rispondeva alle domande. Non aveva dato alcun segno di reazione affettiva al momento della partenza della madre e del fratello che lo avevano trasportato alla Clinica. Lo stato stuporoso fu di tanto in tanto interrotto da improvvise fasi di eccitamento durante le quali il p., in preda ad allucinazioni visive, rimaneva insonne, compiva movimenti automatici ripetuti, lacerava quanto poteva afferrare, sputava ovunque, si graffiava, gridava, piangeva, perdeva feci ed urine. Nei primi tempi non mangiava spontaneamente, ma quando i cibi gli venivano apprestati diventava vorace.

L'esame somatico aveva dimostrato denutrizione notevole, amimia, anisocoria. Irregolarità dei margini pupillari, quasi areflessia alla luce, disartria, tremito intenzionale degli arti superiori, esagerazione ed asimmetria dei riflessi patellari, piaghe da decubito al sacro. A 15 giorni dalla prima iniezione era evidente il rifiorimento dello stato generale e dal punto di vista psichico era già abbozzato il miglioramento che doveva accentuarsi dopo la seconda iniezione. Il paziente comprendeva qualche ordine, chiamava l'infermiere, era meno agitato, dormiva di più. Poi intervennero periodi di discreta lucidità durante i quali, sotto sorveglianza, lasciava il letto, mangiava e provvedeva ai propri bisogni e poteva persino mettersi a giocare a carte coi compagni di sala senza commettere errori grossolani. Quando venne dimesso si commosse alla vista dei parenti venuti a ritirarlo ed uscì dalla Clinica camminando da solo, in condizioni generali notevolmente migliorate. La disartria era diminuita; l'agitazione, le idee deliranti e le allucinazioni totalmente scomparse; persisteva indebolimento mentale globale e spiccata irritabilità.

In questo ammalato dal 10 al 25-VI furono praticate oltre a 2 iniezioni endolombari di *Trépol* (cfr. 6,25), tre iniezioni endovenose di Novarsenobenzolo (cfr. 60). Precedenti cure arsenobenzoliche, mercuriali e bismutiche erano rimaste senza effetto.

I tre tabetici (19°, 20°, 21°) hanno tutti tratto vantaggio immediato, più o meno notevole, dalla medicazione endolombare.

Il risultato migliore è stato registrato nel caso 19° che presentava una sintomatologia complessa ed imponente (anisocoria, areflessia pupillare, abolizione degli achilles e dei patellari, grave atassia degli arti inferiori, dolori lancinanti, pare-

stesie, senso molesto di emicostriazione addominale, attacchi vertiginosi, cefalea, astenia, disordini degli sfinteri), la quale, avendo resistito a cure specifiche continuate ed intense, aveva obbligato il malato ad abbandonare il lavoro. I dolori, le parestesie, le vertigini, il senso di cintura addominale cedevano alla prima iniezione; il miglioramento si accentuava decisamente dopo la seconda: il paziente poteva infatti dominare meglio gli sfinteri e camminare anche senza l'aiuto del bastone; l'atassia statica e dinamica erano in realtà notevolmente ridotte; permanevano immutate la anisocoria e l'abolizione dei riflessi profondi.

Nel caso 20° il trattamento endorachideo col *Trépol* (2 iniezioni) ha portato alla rapida cessazione dei dolori e delle parestesie e ad un miglioramento notevole delle condizioni generali.

Nel caso 21° si è osservata la scomparsa immediata dei dolori terebranti ai polpacci, del formicolio alle piante dei piedi ed una attenuazione della atassia tanto notevole da permettere la stazione eretta ad occhi chiusi e la deambulazione senza aiuto; tutto ciò pochi giorni dopo la prima iniezione.

I miglioramenti clinici che si sono verificati nei quattro paralitici progressivi e nei tre tabetici devono richiamare l'attenzione per la rapidità con la quale si sono stabiliti e per il fatto di essere stati accompagnati da modificazioni favorevoli dei caratteri patologici del liquor, condizioni queste che permettono di escludere si sia trattato di variazioni spontanee della sptomatologia.

\*\*\*

Il trattamento endolombare delle affezioni luetiche tardive del sistema nervoso è giudicato dalla maggioranza dei neurologi non sufficientemente fondato dal punto di vista teorico, molto difficile da applicare, causa frequente di complicazioni gravissime e incapace di dare risultati migliori di quelli che si possono ottenere con gli ordinari metodi di cura specifica.

Ma per riconoscere una seria base scientifica al trattamento endolombare — anche senza voler accostarci alla ipotesi di von Monakow, pur confortata di dati sperimentali ed anatomo-clinici, sul passaggio del liquor dai ventricoli agli spazi sottoaracnoidei attraverso tutta la massa encefalica per apportarvi gli elementi nutritivi ed asportarvi i prodotti di disintegrazione — basterebbe riferirci ai risultati di quelle indagini che dimostrano la penetrazione nel tessuto nervoso delle sostanze immesse nel cavo durale.

In verità qualche A. ritiene non si tratti di penetrazione, ma semplicemente di imbibizione del tessuto nervoso dovuta alla notevole concentrazione delle soluzioni adoperate e alla forte pressione con la quale si è praticata la iniezione ed altri

nega la possibilità che sostanze introdotte nello spazio arrivino agli spazi pericellulari, cioè a diretto contatto degli elementi nervosi, anche se riescono a spingersi, più o meno profondamente, nelle guaine perivascolari.

Il reperto però sussiste, tanto è vero che fra gli stessi oppositori del metodo endorachideo vi è chi considera il grado di questa *imbibizione* o *penetrazione* sufficiente a giustificare l'impiego della terapia endolombare nelle meningomieliti e nelle radicoliti specifiche. Se ne contesta la efficacia nella paralisi progressiva perchè le spirochete sono annidate troppo profondamente nel tessuto nervoso per essere raggiunte dai medicamenti. Ma, mentre non si può escludere che iniezioni endolombari ripetute facilitino la penetrazione delle sostanze medicamentose nella trama nervosa, diventa anche assai verosimile pensare che, almeno negli stadi precoci della demenza paralitica, nessuna terapia più della endorachidea possa ostacolare od evitare il passaggio delle spirochete dal liquor al parenchima nervoso, dal momento che si parla di possibile inizio del processo paralitico dalle meningi.

Al disopra di queste divergenze, depongono però decisamente per la logicità del trattamento endorachidiano e il fatto della mancata o irregolare e sempre insufficiente penetrazione nel tessuto nervoso delle sostanze apprestate all'organismo per via endomuscolare od endovenosa e la constatazione univoca della inefficacia terapeutica nelle forme tardive della neurosifilide degli antiluetici, anche i più energici, in tal modo somministrati.

Tutto ciò induce a credere che una sostanza non possa giungere a contatto delle strutture nervose se prima non è passata nel liquor.

Ma si obietta ancora che le soluzioni medicamentose (preparati salvarsanici) immesse nel sacco lombare non possono arrivare all'encefalo perchè il liquor le elimina molto rapidamente e perchè nello spazio sottoaracnoideo non esiste o è assolutamente minima la corrente diretta dal midollo al cervello: la eventuale azione terapeutica sarebbe pertanto transitoria ed esclusivamente locale anche se, per ipotesi, si potessero impiegare dosi di una certa intensità. A questo proposito vi sono Autori che riferiscono di gravi manifestazioni tossiche constatate anche con dosi minime iniettate con tecnica ineccepibile, forse per una tolleranza affatto individuale al medicamento.

Dal canto loro i fautori della terapia endorachidea hanno cercato di attenuare il valore di queste critiche: così ad es. Gumerich ha dato il suo nome ad una modalità di trattamento che tende a creare condizioni meccaniche particolarmente adatte al trasporto del Salvarsan o del Salvarsan sodico verso i ventricoli encefalici e lo spazio sottoaracnoideo cerebrale e ad evitare che soluzioni troppo concentrate agiscano localmen-

te danneggiando il midollo spinale (1) e Lafora ha proposto di collocare i malati in posizione di Trendelenburg, dopo la iniezione, per facilitare la diffusione del medicamento verso l'alto.

Nome, fra gli altri, è persuaso però che anche col metodo di Gennerich non si abbiano risultati migliori di quelli della terapia specifica ordinaria e non si evitino gli incidenti spiacevoli dovuti all'azione tossica del medicamento (sopore, convulsioni, paralisi respiratorie, paralisi oculari, disturbi vescicali, paraplegie, encefaliti); lo stesso Lafora trova il Neosalvarsan incostante nei risultati e lo sostituisce con dosi piccolissime di Bi in soluzione.

Ma — pur volendo togliere valore a molte di queste obiezioni riportandoci alle varie osservazioni affermanti come la terapia endorachidea con medicamenti in soluzione, razionalmente attuata, sia inoffensiva e spesso vantaggiosa (1) — rimangono sempre discutibili la sua reale efficacia e la sua praticità, poichè non si possono usare che dosi assolutamente piccole e quindi si è costretti a ripetere le introduzioni con estrema frequenza.

Come ho già ricordato la modestia delle dosi impiegabili col metodo delle soluzioni ha fatto ritenere che i miglioramenti ottenuti — soprattutto dal punto di vista umorale — siano da ascrivere all'azione specifica del trattamento endolombare in sé; la conseguente inevitabile necessità di ripetute introduzioni (sino a 30, 40 ed anche più all'anno secondo qualche A.) ha portato a giudicare il procedimento non soltanto privo di praticità, ma addirittura colpevole di dar vita, spesso, alla *Punktion-Hypochondrie*, deprecabile almeno quanto la malattia che si vuol combattere!

\*\*\*

Un passo in avanti si fa compiere, secondo me, alla terapia endorachidea della neurosifilide se si sostituiscono alle soluzioni le sospensioni oleose di medicamenti ad azione specifica. La iniezione endolombare di *Trépol* permette infatti di introdurre nello spazio sottoaracnoideo — senza particolari accorgimenti tecnici e senza che si debbano lamentare inconvenienti di qualche importanza — dosi notevoli di un medicamento di provata efficacia specifica e sotto una forma che, assicurandone la diffusione a tutto l'encefalo e la lenta eliminazione dall'organismo, esclude la necessità delle introduzioni troppo frequenti.

Il *Trépol* è una sospensione di tartrato basico di bismuto in olio sterile che si trova in commercio

(1) Dal malato in decubito laterale, secondo la tecnica di Gennerich, si estraggono, mediante puntura lombare, circa 80 cmc. di liquor che vengono riiniettati con puntura dorsale dopo avervi diluita la soluzione medicamentosa.

(1) MARCULIS e SCHAMBUROW — « Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde », Bd. 90, 1926.

per somministrazione endomuscolare in fiale per adulti e per bambini, rispettivamente dosate a 10 e 2,5 cgr. di sostanza attiva per ogni cmc. di olio. La sospensione per adulti, possedendo una densità di poco inferiore a quella media normale del liquor, quando è immessa nello specchio non solo ha scarsa tendenza a portarsi verso l'alto, ma permette che il sale di Bi vinca la forza di adesione all'olio ed ubbidisca a quella di gravità. La sospensione per bambini invece, di densità inferiore a quella del liquor, si porta facilmente verso l'alto e vi si mantiene perchè l'adesione del medicamento all'olio è sufficiente a vincere l'azione della gravità.

Se per la medicazione endorachidea si impiega la sospensione fluida di *Trépol* si è certi di riuscire a diffonderla all'encefalo — anche se manca o è scarsa la corrente ascendente nel liquor — senza il bisogno di eseguire le iniezioni sotto forte pressione o di sottrarre notevoli quantità di liquido e prescindendo dagli espedienti tecnici di Gennerich o dalla manovra suggerita da Lafora. Con la possibilità di introdurre il medicamento in dosi relativamente elevate, si raggiunge il doppio vantaggio di mantenere il sistema nervoso sotto una azione specifica continuata e di non costringere i malati a punture lombari troppo ripetute.

Ma la terapia locale endolombare non svolge sulla infezione generale che una influenza indiretta assai modesta; è quindi necessario associarla a quella generale, endovenosa o endomuscolare, cui è demandato il compito di eliminare o di attenuare il disturbo dell'equilibrio biochimico dell'intero organismo.

I risultati finora ottenuti, se pure derivano da un esiguo numero di casi seguiti da poco tempo, sono tali da fare sperare che la introduzione endorachidea di antilutetici in sospensione oleosa possa riuscire utile nella cura tempestiva della neurosifilide e in modo particolare della *tabe dorsale*.

E non è fuor di luogo ritenere che essa possa acquistare un valore pratico non indifferente come complemento della malarioterapia.

Se è vero infatti che la malaria, soprattutto nella paralisi progressiva, riesce abbastanza spesso efficace perchè facilita l'azione attiva dei medicamenti (qualchè studioso è tanto convinto di ciò da domandarsi se non siano le cure antilutetiche — seguite da quasi tutti i paratitici prima del trattamento malarico — quelle che influiscono nel determinare le remissioni) diventa logico associarla a quello dei metodi di terapia specifica che permette di portare e di mantenere i medicamenti a diretto contatto delle strutture nervose ammalate. E ciò tanto più sapendosi — anche per le recenti indagini di Ferraro — che la malaria inocolata non modifica fundamentalmente i caratteri del processo anatomopatologico della neurosifilide cerebrale.

\*\*\*

Le mie osservazioni continuano e saranno oggetto di ulteriori comunicazioni. Se nuovi dati verranno a confermarle e se anche da altre parti si stabilirà che gli antiluetici in sospensione oleosa sono ben tollerati dallo spazio sottoaracnoideo anche in dosi elevate e si dimostrano rapidamente e durevolmente attivi, si potrà veramente dire di aver fatto un progresso nella terapia della neurosifilide.

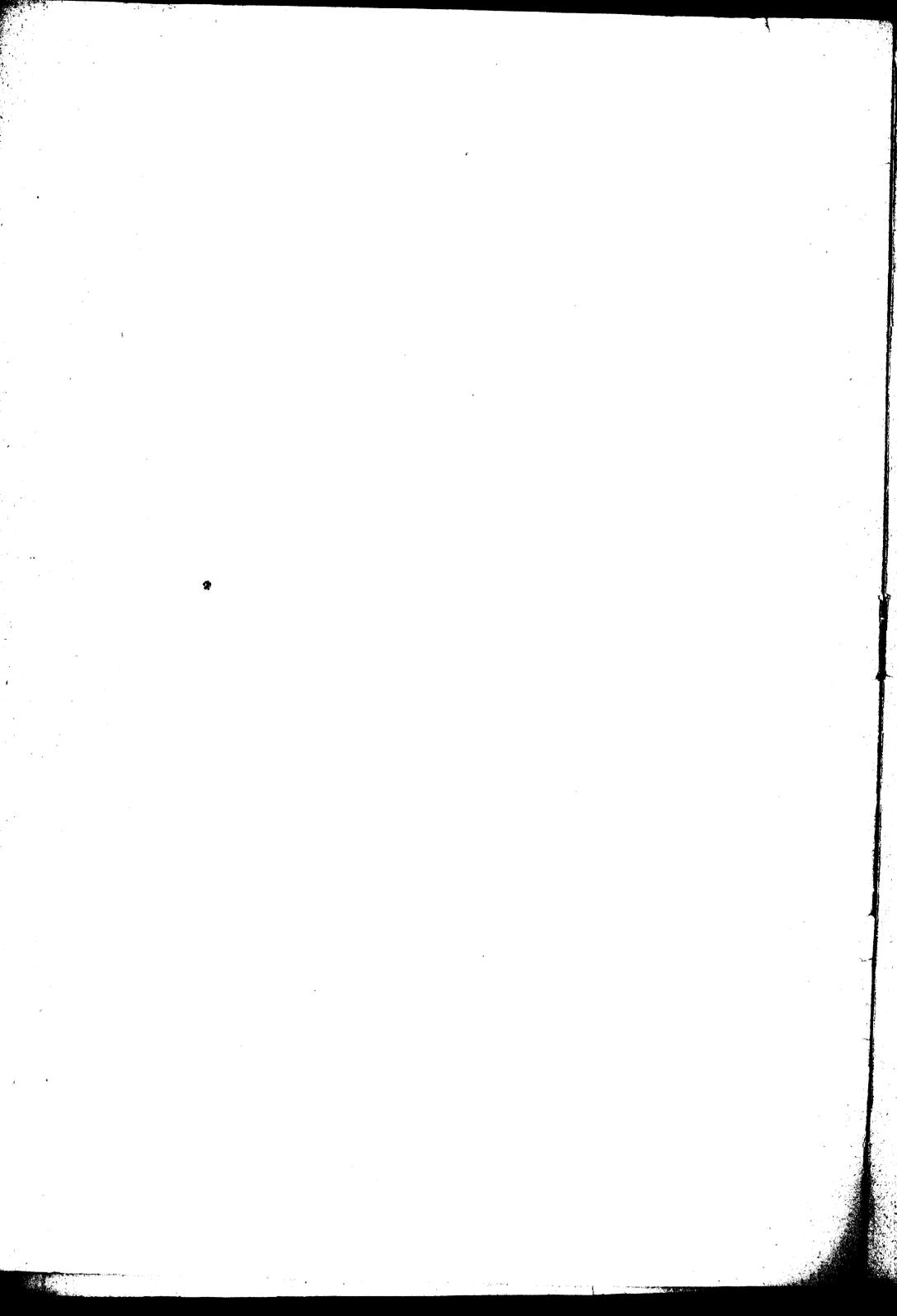
BIBLIOGRAFIA

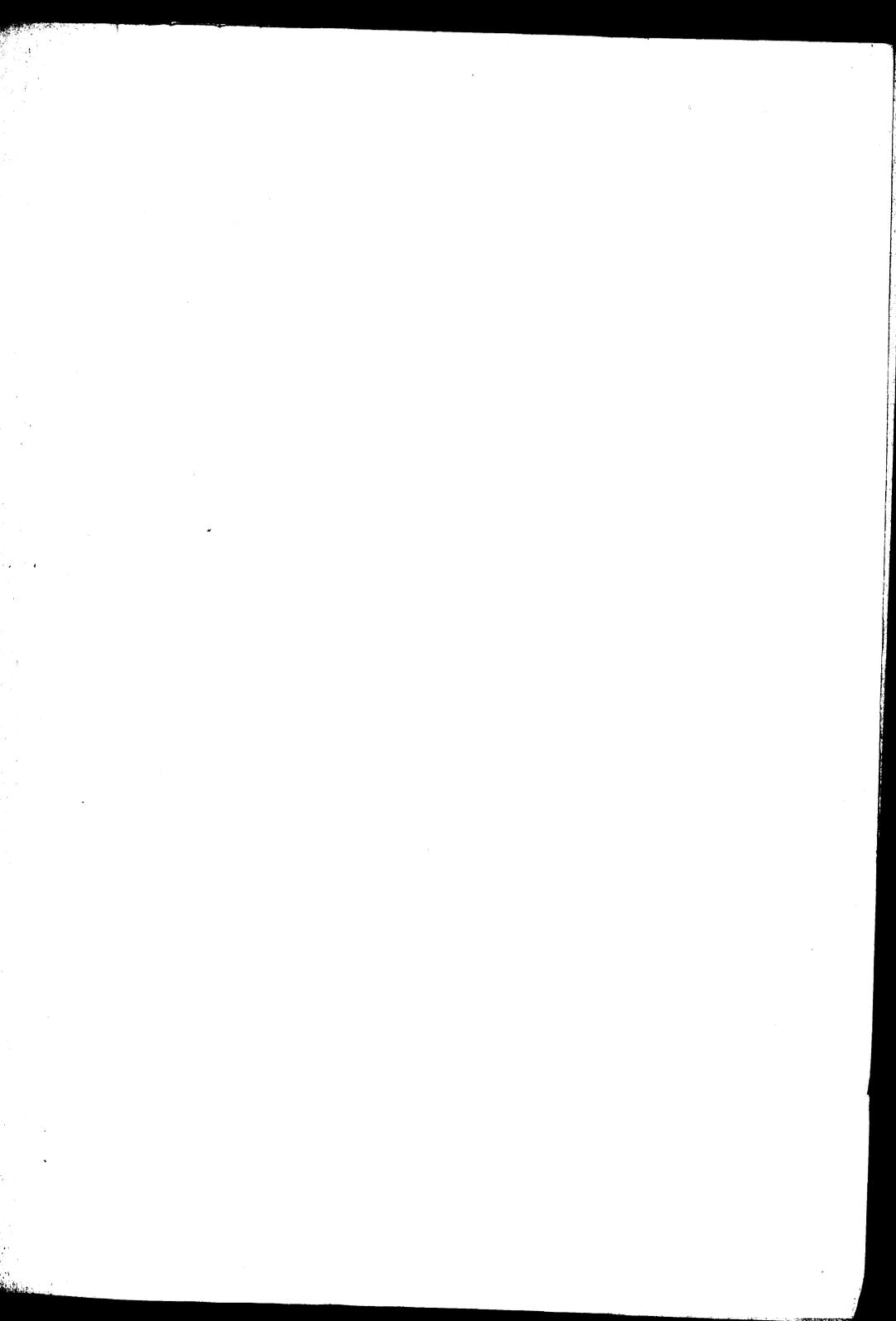
- FERRARO — « Il Cervello », Anno IV, n. 3, 1925.  
— « Archives of Neurology a. Psychiatry », Vol. 21, 1929.  
JAHNEL — « Zeitschrift f. d. g. Neurol. u. Psych. », Bd. 101, 1926.

- KAFKA — in « Handbuch d. Haut. u. Geschlechtskr. », Bd. XVII, Springer, 1929.  
LAFORA — « El Siglo Médico », giugno 1927.  
MARINESCO e DRAGANESCU — « Presse médic. », n. 9, 1925.  
MÖNCH — « Münch. med. Woch. », Bd. 73, 1926.  
NONNE — Verhandl. d. Gesellschaft deutsch. Nervenärzte, Düsseldorf, sett. 1926.  
NONNE e PETTE — « Mediz. Klinik », n. 40, 1926.  
RIQUIER — « Studi Sarsaresi », serie II, Vol. IV, fasc. III, 1926; « Bollettino Accademia Pugliese di Scienze », Anno IV, fasc. 3-4, 1929; « Atti VIII Congresso Soc. it. di Neurologia », 1929 (in corso di stampa).  
RIQUIER e FERRARO — « Il Cervello », Anno IV, n. 5, 1925; « The Journal of nervous and mental disease », vol. 64, n. 6, 1926.  
RIQUIER e TRONCONI — « Bollettino Società Medico-Chirurgica di Pavia », Anno 37, 1924.  
WITIGENSTEIN — « Zeitschrift f. klin. Mediz. », Bd. 95, 1922.

46643







# La Rivista Italiana di Terapia

diretta dagli illustri Proff. P. CASTELLINO della R. Università di Napoli, ed A. VALENTI della R. Università di Milano, si pubblica ogni mese in eleganti fascicoli, con copertina a colore, di circa 48 pagine, in formato speciale.

Contiene: lezioni, conferenze, lavori originali, casistiche, osservazioni, note di attualità, riviste sintetiche, un'ampia rassegna della stampa medica mondiale con le novità ed i progressi terapeutici, terapia pratica, rimedi nuovi, ed altre rubriche destinate ai pratici.

È l'unica rivista italiana specializzata in questa parte importante della medicina e rappresenta quindi per il medico un valido aiuto per l'esercizio della sua professione.

## ABBONAMENTI

Anno . . Italia L. 45,00 - Estero L. 65,00  
Semestre " " 22,50 - " " 32,50

## Abbonamento cumulativo con la "Riforma Medica,"

La Riforma Medica è il periodico medico settimanale veramente importante, utile e completo. È preferito dai medici italiani perchè comprende tutto ciò che è necessario alla cultura medica, in perfetta armonia con le esigenze della scienza e della pratica.

Anno . . Italia L. 105,00 - Estero L. 160,00  
Semestre " " 52,50 - " " 80,00

FASCICOLI DI SAGGIO GRATIS A RICHIESTA