



OSPEDALI RIUNITI DI NAPOLI

DO^{TT.} PROF. ERRICO CIARAMELLI

MEDICO - COADIUTORE

PAREGG. IN MEDICINA INTERNA NELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI



DI ALCUNE
LEUCOCITOSI SPERIMENTALI
IN RAPPORTO
ALL'EMATOPOIESI GENERALE
ED ALLA LEUCOTERAPIA

ma.

Pa

64

35

OSPEDALI RIUNITI DI NAPOLI

DOTT. PROF. ERICO CIARAMELLI

Medico-Coadiutore

Paregg. in Medicina Interna nella R. Università di Napoli

Di alcune Leucocitosi sperimentali
in rapporto all'Ematopoiesi generale
ed alla Leucoterapia ❧ ❧ ❧ ❧



... 1914 ...

DI ALCUNE LEUCOCITOSI SPERIMENTALI IN RAPPORTO ALL'EMATOPOIESI GENERALE ED ALLA LEUCOTERAPIA

Vi sono, in medicina, degli argomenti i quali, quantunque formino oggetto di continue ricerche, pure essi esercitano, sempre, un gran fascino sull'animo degli studiosi in maniera da fornire, ogni giorno, materia a nuovo studio ed a rinnovate indagini. Tal'è, certo, del sangue, di quel liquido tessuto in cui e per cui forte pulsa la fiamma divina della vita, sul quale intere biblioteche si sono scritte specie in questi ultimi anni, da quando, cioè, nuovi e più vasti orizzonti si sono dischiusi, per tenacia e valore di ricercatori pazienti ed emeriti, agl'illuminati segnaci di Esculapio.

A spiegare questo sacro fuoco, per fermo, contribuisce la difficoltà e l'importanza dell'argomento e le relazioni che esso ha con tutta la fisiologia, sia essa normale o patologica.

Il sangue, io dicevo nella prolusione al mio primo corso di Medicina interna (1), poichè bagna e vivifica ogni tessuto ed organo, acquista con gli uni e gli altri intimi rapporti, in maniera che ogni alterazione di questi si riflette su di esso, come ogni protopatica lesione del sangue non può non determinare dannose reazioni da parte di ogni sistema organico. Lo studio del sangue, quindi, è di importanza capitale in Medicina, in quanto, dati i minuti mezzi di ricerca di cui oggi dispone la tecnica, esso aiuta, in modo meraviglioso, la diagnosi delle malattie, quando addirittura non riesce, da sè solo, a dipanare le più intricate e delicate questioni diagnostiche. Di tale mia asserzione io non ho bisogno di addurre esempi lampanti, perchè ogni più modesto sanitario è in grado di vederne, giorno per giorno, la pratica dimostrazione nelle più disparate contingenze morbose. Ed è, per tutto ciò, che, oggi, non viene, quando vuolsi studiare a dovere un caso clinico, trascurato mai l'esame minuto coscenzioso del sangue, dal quale bene spesso si ricevono insperati aiuti e validi appoggi.

Ma, perchè riesca più fruttuoso lo studio del sangue in condizioni morbose, occorre che di questo si conosca, il più minutamente possibile, la fisiologica costi-

E. CIARAMELLI. — *I più recenti progressi dell'Ematologia nei rapporti della Medicina interna.*
— *Il Tommasi*. Anno VII, N.º 4, 1912.

tuzione, e siano ben chiari e radicalmente risolti tutti i problemi che si riamano alla sua fisionomia fisiologica, nonchè alla genesi e significazione di ciascuno elemento costitutivo di questo che è tra i più complicati e delicati tessuti, di cui si vanta l'organismo animale.

Le ricerche, quindi, indirizzate a dilucidare la genesi e le variazioni numeriche e costituzionali delle singole cellule ematiche in condizioni normali ed in quelle adattamente create, mercè accorti metodi sperimentali, sugli animali, rivestono enorme importanza non solo per la fisiologia ma, soprattutto, per la scienza delle malattie, la quale dalla fisiologia sperimentale riceve sempre nuova e più fulgida luce.

Tra gli elementi ematici non è, certo, da assegnare minore importanza ai privi di pigmento specifico di quella che, a giusto merito, si dà agli emoglobiniferi, perchè, se questi dispensano, mercè l'ossigeno che trasportano, l'esca alla fiamma della vita che brucia, di quelli taluni adducono i materiali che devono in questa fiamma risplendere e bruciare, altri s'incaricano di eliminare e distruggere alcuni tra i più potenti ed agguerriti nemici che, contro la vita stessa nella sua più pura fonte, congiurano ed attentano.

Gli studi di Metchnikoff in Francia e di Castellino in Italia, per non citare che solo i principali, hanno dimostrato tutta la importanza di questi microscopici elementi nella lotta avverso gli infinitamente piccoli, e, per fermo, quello della fagocitosi non è tra i meno importanti meccanismi di difesa preordinati dalla natura a garanzia della integrità dell'organismo animale dalle malattie da infezione.

Da quando tale scoperta è stata fatta, è ragionevole che si sia tentato, con ogni mezzo, di cercare di rinvigorire questo mezzo di difesa aumentando il numero dei combattenti, in modo da rendere più difficile l'attecchimento del germe da un lato o, quando esso, malauguratamente, abbia presa posizione, difficoltà di ostacolarlo alla ulteriore diffusione, e così averne completa e rapida ragione. Così sorse il concetto della terapia a mezzo dei leucociti, la *leucoterapia*, che rappresenta una delle più recenti conquiste della scienza, ed, assieme alla batterioterapia, è figlia diretta del laboratorio sperimentale.

Molte sostanze hanno la virtù, introdotte nell'organismo, di produrre un aumento più o meno intenso del numero dei leucociti, determinando così diverse leucocitosi. Ora, lo studio di talune di queste non mi è sembrato di scarso interesse scientifico e pratico tanto da farne oggetto della presente pubblicazione.

Già, in lavori miei precedenti e con scopi differenti, io mi sono occupato, abbastanza profondamente, dello studio delle leucocitosi, che io riuscivo a determinare, mercè iniezioni di speciali sieri citotossici, da me preparati con la inoculazione degli organi ematopoietici di un animale ad altro animale di specie diversa. Potetti, con tal mezzo, produrre speciali leucocitosi, che furono da me studiate, minutamente, in tutti i loro particolari ricavandone importanti insegnamenti scientifici, sia in riguardo al loro determinismo, sia in ordine alle singole forme leucocitarie, per quanto riguardano i rapporti intercedenti tra loro e col tessuto staminale. Dall'esame più minuto e coscenzioso dei fatti non mi fu difficile stabilire, come tali sieri riescono eccitanti dell'ematopoiesi in generale e quindi attivanti la più generosa formazione di globuli bianchi in quanto che essi, in primo tempo, riescono emolitici in maniera che io mi dovetti convincere che per tanto un siero, entro certi limiti, riesce più eccitoematopoietico per quanto più è emolitico. E constatai, pure, che delle varie forme leucocitarie quelle aumentavano in maggior copia che, nella prima fase dell'esperimento, erano state esposte

a subire più forti perdite; per tal modo riuscii a determinare speciali leucocitosi contribuendo, con tal mezzo, a chiarire i rapporti tra le singole forme leucocitarie ed i varii organi ematopoietici, illustrando, così, alcune delle più dibattute questioni, che, ancora oggi, affaticano gli studiosi di ematologia.

Nella presente pubblicazione io mi propongo di studiare talune altre leucocitosi sperimentali, da me determinate con varie sostanze, allo scopo di vagliare se, anche per esse, abbiano vigore i principii fondamentali stabiliti per le leucocitosi da sieri citotossici. Mi auguro, inoltre, di poter contribuire, ancora una volta, allo studio della ematopoiesi fisiologica, di questa funzione che riveste meritamente un'importanza capitale per la economia animale, e soprattutto vedere quale insegnamento si può dedurre dallo studio minuto, profondo, metodico di tali leucocitosi e farne tesoro per arricchire il nostro arsenale terapeutico, nel quale qualunque più grande dovizia non potrà rappresentare, mai, vero eccesso.

Con tali intendimenti, quindi, io mi appresto a scrivere la presente memoria, la quale è dedicata, specialmente, ai medici pratici, che troveranno in essa, io mi auguro, qualche criterio non inutile da mettere in pratica nella battaglia che essi, ogni momento, sono chiamati ad ingaggiare contro le più disperate entità morbose, le quali minano, in modo più o meno insidioso, la umana esistenza.

Mi sia, però, consentito, prima di descrivere minutamente le varie mie esperienze eseguite, di spendere poche parole ad illustrare i varii metodi di indagine adoperati nelle mie ricerche.

Tecnica. — I procedimenti da me adoperati sono stati, in generale, quelli di uso comune nei laboratorii, solo ho cercato di avere nei conteggi, specie dei leucociti, la massima precisione, quindi non mi sono accontentato del solo Thoma-Zeiss, ma ho fatto ricorso, contemporaneamente ed in modo comparativo, alla camera del Bürker, la quale, si dice, elimina le cause di errore dell'apparecchio Thoma-Zeiss.

Infatti, con quest'ultimo apparecchio, quando non si è troppo esperti, si corre il rischio, nell'applicare il coprioggetto, di far penetrare l'eccesso di liquido tra esso ed il bordo sollevato limitante il solco che isola la camera di conteggio, alterando, in tal modo, la quantità della diluizione sanguigna sottoposta a conteggio. Invece, nell'apparecchio di Bürker, il coprioggetto viene applicato prima e mantenuto a posto mercè pinze a pressione, il sangue viene fatto penetrare, dopo, per capillarità; deve, però, procedersi presto al conteggio, perchè la diluizione ematica va soggetta alla evaporazione, non essendo l'apparecchio chiuso a tenuta di aria come quello Thoma-Zeiss.

La camera del Bürker permette, pure, di eseguire il conteggio a doppio portando essa due reticolati; ma, non ostante tutti questi pregi, devo confessare che io non ho trovato differenze sensibili con i risultati che, nello stesso tempo, ricavo dal Thoma-Zeiss, quindi ritengo che, quando si ha una pratica discreta, questo è più che sufficiente ai comuni bisogni, e gli errori imputati a torto ad esso devono piuttosto ascriversi ad imperfezione di tecnica da parte dell'osservatore.

Così pure ritengo, che la pipetta del May, quella di Hirschfeld, che, per verità, può considerarsi una modificazione della prima, l'aspiratore di Hirk, quello di Wiek, proposte di recente, rappresentano un lusso e, sino ad un certo punto, finiscono per complicare, sempre più, il procedimento con danno, talvolta, di quella tale precisione che si vorrebbe col loro aiuto raggiungere.

Tutto è, per me, questione di esercizio e rigore di tecnica, la quale sarà perfetta, quando è confortata dalla lunga abitudine e dalla pratica diuturna; in que-

ste condizioni il Thoma-Zeiss risponde a tutte le esigenze di relativa precisione per lo meno quanto tutte le nuove e più o meno complicate modifiche.

Infatti, io adoperando, come ho detto, in modo comparativo i due apparecchi non ho riscontrato sensibili differenze nei risultati, o, al massimo, oscillazioni insignificanti; quindi io resto, in genere, fedele al Thoma-Zeiss; solo quando, come nelle presenti ricerche, occorre una scrupolosa esattezza, mi servo nello stesso tempo di tutti e due, come controllo l'uno dell'altro ed anche per fare, se del caso, la media tra i due risultati.

Come liquido diluente ho usato soluzione salina a titolo un poco più forte della così detta fisiologica, perchè ho constatato che, in un liquido leggermente ipertonico (8,50 a 9 ‰), i globuli rossi, acquistando lo stato echinoso, si rendono più facilmente visibili e quindi numerabili.

Per i leucociti ho adoperato la comune soluzione di acido acetico colorata con bleu di metilene o con brillant-cresyl-blau, la quale, dissolvendo le emazie e colorando i globuli bianchi, permette, con la massima facilità, la numerazione di questi ultimi.

Oggi, però, non è più sufficiente la sola numerazione dei leucociti, ma occorre studiarli più da vicino, mercè i preparati a secco debitamente fissati e colorati.

Mi sono servito, per la fissazione degli strisci, delle comuni sostanze che, a tale scopo, sono state adottate; devo richiamare tutta l'attenzione degli studiosi sull'alcool amilico, il quale, per me, rappresenta il più comodo, pronto e sicuro mezzo per fissare i preparati di sangue.

D'ordinario si afferma che i preparati trattati, per un paio di minuti, coll'alcool amilico non resistono molto, invece io ho potuto, ripetute volte, constatare come, dopo molti mesi, i vetrini si prestavano ancora per un utile studio. Eliminato, quindi, anche questo inconveniente l'alcool amilico non ha rivali per la rapidità, e va raccomandato, soprattutto, ai medici pratici, i quali, bene spesso, non hanno che pochissimo tempo a loro disposizione, tanto più che tale fissatore si presta benissimo, specialmente, per i metodi più moderni di colorazione del sangue.

Tra questi io do la preferenza sempre allo Giemsa, il quale permette di ottenere preparati perfetti e duraturi in un tempo che, in caso di bisogno, può anche esser breve.

Infatti, basta immergere il vetrino, ritirato dall'alcool metilico e liberato dallo eccesso di questo non prosciugato del tutto, con la faccia ricoperta di sangue rivolta verso il fondo del recipiente, che contiene lo Giemsa diluito e mantenerlo, in questo, pochi minuti per avere preparati che si prestano ad una più che mediocre osservazione. Se si vogliono preparati perfetti, sotto tutti i rapporti, occorre porli in una più forte diluizione del liquido colorante e mantenerveli da mezza ad un'ora; così operando si può esser sicuri di avere strisci di sangue colorati in modo da permettere la più delicata e completa osservazione. Inoltre tali preparati resistono, ben colorati, per molti mesi conservandosi, sempre, idonei ad un utile studio.

Certamente, anche molti altri metodi di colorazione presentano ottimi requisiti, però, a me sembra, che, data la semplicità, rapidità ed efficacia, esso dia migliore risultato di tutti; tale convincimento si è andato formando in me attraverso una lunga, metodica, diuturna esperienza dei vari sistemi di colorazione, ed è, per ciò, che io lo preferisco a tutti gli altri. Non così per i tagli di organi ematopoietici, in questi lo Giemsa dà risultati non soddisfacenti, perchè, nei passaggi all'alcool, il bleu viene sciolto ed il preparato si decolora; io ho tentato di

ottenere qualche risultato facendo raggiungere al preparato un tono di colorito più forte del necessario, acciò l'alcool ne asportasse, poi, l'eccesso; tale procedimento ha migliorata la situazione. Non posso menomamente dire che i tagli di organi ematopoietici acquistano, trattati allo Giemsa, quella finezza di dettaglio e quella precisione che hanno il sangue e gli strisci degli organi medesimi sottoposti allo stesso metodo colorante. L'ematossilina ed eosina, bene adoperate, non mi hanno, generalmente, fatto desiderare altro modo di colorazione degli organi ematici.

Come fissatori di questi ultimi ho adoperato i comuni liquidi di Zenker, Foà, Flemming, ecc., ecc., però ho ottenuto risultati ottimi, con la soluzione di sublimato acetico in siero fisiologico, della quale mi sono largamente occupato in una mia precedente pubblicazione (1), e che accoppia alla facilità di preparazione e di uso la grande efficacia e la completezza dell'effetto senza che il tessuto dell'organo menomamente ne risenta, o si alteri nella sua intima, minuta struttura. In tal modo operando ed avendo la precauzione di eseguire, al microtomo, tagli sottilissimi ho potuto ottenere dei preparati di una grandissima precisione e di una imponente potenza dimostrativa come proveranno luminosamente, io spero, i disegni di cui ho avuto cura di arricchire la presente pubblicazione. Dopo ciò vengo alla dettagliata esposizione della diverse serie di esperimenti, per i quali ho preferito sempre il coniglio come l'animale che meglio si presta, sotto tutti i riguardi, specie per la grandissima somiglianza che ha la struttura dei suoi organi ematopoietici, e segnatamente il midollo osseo, con quella degli organi ematopoietici dell'uomo.

I. Esperienze con acqua distillata sterile.

Questa serie di esperimenti mi veniva consigliata dai miei studi precedenti. Infatti, dagli esperimenti di Castellino, Cantacuzène, Froin, miei e di tanti altri risulta luminosamente provato che il siero emolitico costituisce un eccitante specifico della ematopoiesi, quando sia adoperato in dose abbastanza debole. Nella emolisi, come ha dimostrato tanti anni or sono Castellino e come hanno confermato le recenti ricerche di Froin e mie, vengono messe in libertà delle sostanze, le quali, se da un lato, favoriscono la dissoluzione degli elementi vecchi e già usurati nel ciclo vitale, dall'altra eccitano, stimolano l'elemento capostipite, l'elemento giovane, onde percorra le sue fasi di sviluppo e diventi elemento maturo e pronto a lasciare il suo terreno staminale per andare a svolgere la sua funzione nel sangue circolante. Normalmente un certo numero di elementi ematici muoiono e si dissolvono, e nella loro dissoluzione si generano le sostanze anzidette, ma se, mercè un siero emolitico, si accentua l'emolisi, contemporaneamente viene eccitata, se il primo fatto non varchi certi limiti, pure la funzione ematopoietica; ciò chiaramente hanno dimostrato i miei precedenti esperimenti e quelli degli osservatori, poco fa, citati. Ma tutti questi esperimenti sono stati praticati con sieri citotossici variamente ottenuti, nella produzione dei quali entravano sempre, più o meno direttamente, gli elementi del sangue; ora io, in questa prima serie di ricerche, ho voluto vedere il modo di comportarsi della ematopoiesi sotto l'azione di una sostanza puramente e semplicemente emolitica e non ottenuta mercè nessun artificio di preparazione, ma emolitica solo perchè non isotonica.

(1) E. CIARAMELLI. — *L'Ematopoiesi secondo le più recenti osservazioni. Note di Ematologia e Tecnica ematologica*. Napoli, Detken e Rocholl, 1911.

Ho, quindi, a tale scopo prescelta la pura e semplice acqua distillata sterilizzata che ho iniettata, mercè siringa di cristallo sterile, nella vena auricolare di conigli, rispettando tutte le norme dell'asepsi ed antisepsi.

1.° ESPERIMENTO. — Coniglio, pelo bianco e nero, del peso di gr. 1,650, l'esame del sangue eseguito il giorno innanzi e ripetuto immediatamente prima dell'inizio dell'esperimento dà il seguente risultato: Glob. rossi 6,028,000, Glob. bianchi 7,200, Emoglobina 98 %, Emom. Fleichel.

Formola leucocitaria: Polinucleati anofili 50 %, Mononucleati 27 %, Linfociti 19 %, Forme di passaggio 3 %, Eosinofili 0,5 %, Basofili 0,5 %.

L'esame degli strisci debitamente colorati allo Giemsa non lascia rilevare nulla di anormale; così pure la colorazione vitale alla Cesaris-Demel.

Inietto 1 c. c. di acqua distillata sterile alle ore 11,15; alle 16 pratico l'esame del sangue e trovo: Glob. rossi 5,800,000, Glob. bianchi 5,500, Emoglobina 85 %. La formola leucocitaria non presenta grandi modifiche, solo una leggiera diminuzione dei polinucleati anofili con relativo aumento della cifra dei mononucleati specialmente.

Il giorno dopo rifaccio, alle 11, l'esame del sangue avendo, su per giù, gli stessi risultati e cioè: Glob. rossi 5,640,000, Glob. bianchi 5,600, Emoglobina 85 %. Formola leucocitaria: Polinucleati anofili 46 %, Mononucleati 31 %, Linfociti 20 %, Forme di passaggio 2,5 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %.

L'esame dei preparati a secco fa rilevare, come parecchie emazie non assumono molto bene l'eosina, alcune altre, presentano un certo grado di policromatofilia; quanto ai leucociti non vi sono note importanti da rilevare. La colorazione vitale fa chiaramente vedere come sia in un certo aumento il numero delle emazie con granulazioni vitali, e propriamente circa il 5 o 6 %, mentre, come si sa, normalmente si riscontra il 0,5 % secondo le osservazioni di Foà e Cesaris Demel, i quali, per i primi, si sono occupati di tali ricerche.

Come appare luminosamente da questi primi risultati, l'acqua distillata semplice produce, iniettata in circolo, una ipoglobulia ed una leucopenia nelle prime ore dopo l'iniezione, ma volli accertarmene ancora meglio ed, alle 11 e 30, rifaccio al coniglio una nuova iniezione di 1 c. c. e mezzo di acqua distillata. Dopo 24 ore ho: Glob. rossi 4,848,000, Glob. bianchi 5,200, Emoglobina 80 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 44 %, Mononucleati 31 %, Linfociti 23 %, Forme di passaggio 2 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %. Nei preparati a secco aumento della policromatofilia, mentre colla colorazione vitale il numero degli eritrociti con granulazioni si mantiene al 5 o 6 %.

L'esame del sangue del coniglio eseguito il giorno dopo, cioè 48 ore dopo la 2ª iniezione, mostra una certa tendenza alla riparazione, la quale appare decisa al 3º giorno. Infatti si ha: Glob. rossi 5,500,000, Glob. bianchi 10,120, Emoglobina 80 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 43 %, Mononucleati 30 %, Linfociti 25,5 %, Forme di passaggio 1 %, Eosinofili 0,5 %, Basofili 0 %. Allora pratico una 3ª iniezione di 2 c. c. di acqua distillata, e ripeto l'esame del sangue il giorno dopo con questo risultato: Glob. rossi 4,800,000, Glob. bianchi 8,120, Emoglobina 75 %. Formola leucocitaria: Pol. anofili 40 %, Mononucleati 31 %, Linfociti 26 %, Forme di passaggio 2 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0 %.

Quindi di nuovo ipoglobulia, ma senza leucopenia; invece 24 ore dopo vi è mediocre leucocitosi, infatti l'esame del sangue fornisce i dati seguenti: Glob. rossi 5,600,000, Glob. bianchi 12,040, Emoglobina 78 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 40 %, Mononucleati 30 %, Linfociti 26 %, Forme di passaggio 3 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0 %.

Una 4^a iniezione di 2 c. c. di acqua distillata induce, ancora una volta, una ipoglobulia anche più marcata, infatti, 24 ore dopo l'iniezione si ha: Globuli rossi 4,423,000, Glob. bianchi 8,040, Emoglobina 70 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 38 %, Mononucleati 30 %, Linfociti 26 %, Forme di passaggio 4 %, Eosinofili 1 %, Basofili 1 %.

In queste condizioni dell'animale ho praticato la 5^a ed ultima iniezione di 2 c. c. di acqua distillata, come al solito tollerata benissimo, e dopo solo 3 ore ho riesaminato il sangue ed avuto: Glob. rossi 3,988,000, Glob. bianchi 8,000, Emoglobina 68 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 39 %, Mononucleati 32 %, Linfociti 25 %, Forme di passaggio 2,5 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %.

L'ipoglobulia persiste ancora dopo 24 ore, sebbene cominci a diminuire d'intensità, infatti, l'esame del sangue mostra: Glob. rossi 4,122,420, Glob. bianchi 8,280, Emoglobina 70 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 37 %, Mononucleati 32 %, Linfociti 26 %, Forme di passaggio 2,5 %, Eosinofili 1,5 %, Basofili 1 %.

Così s'inizia il lavoro di riparazione, il quale appare importante già verso il 2° giorno, in cui si hanno i risultati seguenti: Glob. rossi 5,200,212, Glob. bianchi 16,040, Emoglobina 75 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 37 %, Mononucleati 33,5 %, Linfociti 25 %, Forme di passaggio 2 %, Eosinofili 1,5 %, Basofili 1 %.

Al 3° giorno: Glob. rossi 6,016,000, Glob. bianchi 12,860, Emoglobina 80 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 38 %, Mononucleati 34 %, Linfociti 23 %, Forme di passaggio 3 %, Eosinofili 1,5 %, Basofili 0,5 %.

Nei preparati a secco persiste ancora, ma attenuata, la policromatofilia, non si osservano granulazioni basofili; invece i granuli vitali sono molto abbondanti nelle preparazioni alla Cesaris-Demel, infatti, si conta il 15 % di eritrociti con apparato granulare vitale.

La riparazione è completa al 5° giorno, la cifra dell'Emoglobina continua, però, ad essere un poco bassa e persiste una certa leucocitosi, come appare leggendo il seguente esame del sangue: Glob. rossi 6,100,000, Glob. bianchi 10,290, Emoglobina 84 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 38 %, Mononucleati 34,5 %, Linfociti 22,5 %, Forme di passaggio 3 %, Eosinofili 1,5 %, Basofili 0,5 %.

Quindi leggiera iperglobulia la quale diventa anche più evidente il giorno dopo, giacchè l'esame del sangue fa vedere: Glob. rossi 6,220,860, Glob. bianchi 9,120, Emoglobina 87 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 40 %, Mononucleati 35 %, Linfociti 20,5 %, Forme di passaggio 3 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %.

L'iperglobulia e la leggiera leucocitosi persiste alcuni giorni ancora, così all'ottavo giorno si trova: Glob. rossi 6,140,000, Glob. bianchi 9,050, Emoglobina 90 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 44 %, Mononucleati 33 %, Linfociti 19,5 %, Forme di passaggio 2,5 %, Eosinofili 0,5 %, Basofili 0,5 %.

Al decimo giorno: Glob. rossi 6,080,000, Glob. bianchi 8,160, Emoglobina 94 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 47 %, Mononucleati 30 %, Linfociti 19,5 %, Forme di passaggio 2,5 %, Eosinofili 0,5 %, Basofili 0,5 %.

Al quattordicesimo giorno: Glob. rossi 6,032,000, Glob. bianchi 8,000, Emoglobina 97 %. Formola leucocitaria: Polin. anofili 52 %, Mononucleati 25 %, Linfociti 20 %, Forme di passaggio 1,5 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %.

L'esame a secco mostra i globuli rossi perfettamente colorati, scomparsa la policromatofilia; colla colorazione alla Cesaris-Demel, il numero delle emazie con granuli vitali si mantiene a circa 8 %, quindi ancora superiore al normale.

Le leggieri deviazioni, dal normale del coniglio, rilevate negli esami fatti

4.º ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo bianco e nero - Peso gr. 1550.

DATA 1910		INIEZIONI endovenose di Acqua distillata sterilizzata	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. $\frac{o}{o}$	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE e GIORNO	ORA					Polin. anofili p. $\frac{o}{o}$	Mono- nucleati p. $\frac{o}{o}$	Linfo- citi p. $\frac{o}{o}$	Forme di pass. p. $\frac{o}{o}$	Eosi- nofili p. $\frac{o}{o}$	Baso- fili p. $\frac{o}{o}$
Luglio		Avanti le iniez.	4,920,000	98	10,000	55	30	10,5	3	1	0,5
15	10	1ª Iniez. 1 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	16	—	4,220,390	95	8,500	54	30	12	2	1	1
16	9	—	4,090,220	93	11,300	52	29	13	4,5	1	0,5
17	9.30	2ª Iniez. 2 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	14	—	3,250,470	88	7,930	49	30	17	2,5	0,5	1
18	10	—	3,068,000	85	12,000	50	29	18	2	0,5	0,5
19	11	3ª Iniez. 2 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	15	—	2,800,400	80	6,450	45	32	21	1,5	0	0,5
20	10	—	2,450,320	79	12,960	43	32	22	2	0,5	0,5
21	9.30	4ª Iniez. 2 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	12	—	2,020,000	70	7,030	40	33,5	23	2,5	0,5	0,5
22	11	—	1,804,000	68	13,500	39	33	23	2,5	0,5	1
23	10.30	—	2,100,420	70	16,300	36	34	24	4	1	1
26	11	—	2,802,000	76	14,200	42	31	22	3,5	0,5	1
30	12	—	3,900,020	84	12,740	50	28	19,5	2	0	0,5
3 Agosto	10	—	4,750,980	88	12,000	56	29	11	3	0,5	0,5
8	11	—	5,200,720	94	11,820	56	30	9,5	3	1	0,5
"	12	—	Il coniglio viene sacrificato.								

Un solo sguardo alle tavole precedenti sarà sufficiente per convincere ognuno sull'eguaglianza del modo di comportarsi di tutti i quattro animali sotto l'azione dell'acqua distillata semplice sterilizzata. Ad evitare qualunque possibile obiezione non ho mancato di istituire, col sangue di ciascun coniglio, dei saggi culturali, i quali hanno dato risultato negativo, dimostrando, in tal modo, come, durante tutto lo svolgersi dello esperimento, il sangue si è mantenuto sempre immune da qualunque infezione.

Tolta di mezzo tale difficoltà, appare chiaro che le modificazioni della crasi sanguigna sono da attribuirsi alla virtù emolitica del liquido iniettato, la quale si dimostrerà anche più tangibile, quando, tra poco, descriverò i vari reperti necroscopici.

Il solo reperto ematico, già prova da sè solo, che l'acqua distillata pura e semplice non esplica altro fuori che un'azione emolitica, generica direi quasi; esso, infatti, lascia rilevare ipoglobulia marcata con diminuzione parallela della cifra dell'emoglobina e con leucopenia, però la formola leucocitaria non fornisce prova di alterazioni specifiche.

Le modifiche dell'equilibrio leucocitario riguardano, in massima parte, i polinucleati, i quali diminuiscono in primo tempo fornendo ancora una prova come il polinucleato rappresenti l'elemento leucocitario più vecchio, più maturo, quindi più disposto a dissolversi sotto l'azione emolitica, laddove, il linfocita, elemento giovane, è pronto a colmare il vuoto formatosi dalla scomparsa del polimorfo. Nella leucocitosi che segue la leucopenia del primo momento è appunto il linfocita che si trova esuberante, perchè la cifra del polimorfo è tuttora bassa non essendovi stato il tempo, perchè l'elemento leucocitario abbia potuto percorrere tutte le sue fasi per divenire elemento adulto.

Ma su tutte queste importantissime questioni avremo tempo di tornare in ultimo, pel momento bastano questi pochi rilievi, e passiamo al *reperto necroscopico*.

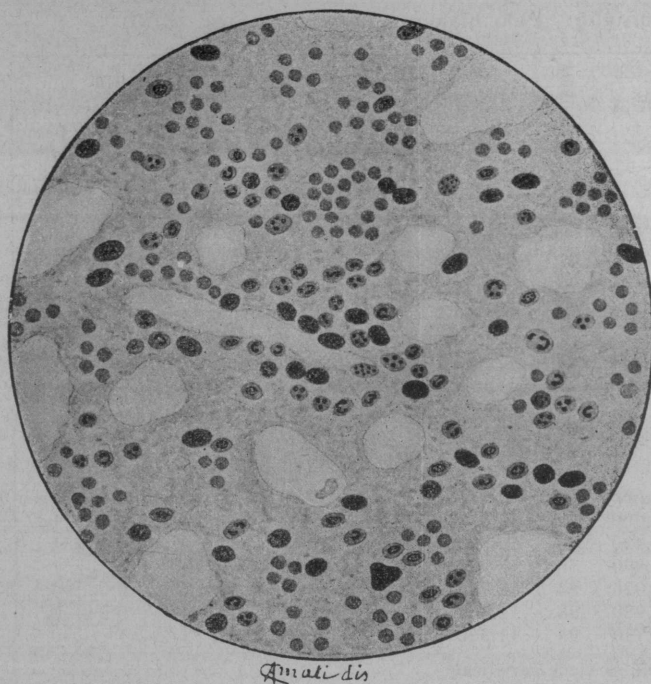


Fig. I. - Midollo osseo normale di coniglio.

riportare dei saggi di organi ematopoietici normali di coniglio che ho fatto appositamente disegnare nelle fig. I-II-III. Ora, mettendo in raffronto le fig. I e IV appaiono chiarissime le note differenziali. La prima che colpisce è il gran numero di megacariociti e cellule giganti, di quegli elementi, insomma, che Foà e Salvioli credettero essere i progenitori dei globuli rossi, mentre essi esercitano funzioni ben differenti, tra cui principali quella fagocitaria e forse secretiva del plasma sanguigno. Talune di tali cellule lasciano scorgere nel loro protoplasma altri elementi, come leucociti, specie polinucleati, ed emazie in via di più o meno pronunciata dissoluzione e talora ridotti allo stato di frammenti riconoscibili per le peculiari affinità coloranti.

Ma nel tessuto midollare, in generale, si notano, sia diffusi, sia riuniti a gruppi, un grandissimo numero di globuli rossi in via di dissoluzione più o meno avanzata, fino ad esser ridotti allo stato di granulazioni più o meno grosse aventi una spiccata acidofilia. Qua e là richiamano la nostra attenzione dei cumuli di pigmento ematico modificato fino al punto di apparire, nel trattamento colorante

Questo ha variato secondo il periodo, in cui è stato sacrificato l'animale.

Cominciamo dal *midollo osseo* come l'organo ematopoietico più importante nell'adulto.

Il *midollo osseo* non lascia rilevare niente d'importante ad occhio nudo, perchè il suo aspetto macroscopico non è alterato, ed in verità neanche i preparati per strisciamento forniscono rilievi molto importanti.

Invece, molto importanti sono i tagli ottenuti dal midollo debitamente fissato. Cominciamo da quelli appartenenti al coniglio N.º 3. Allo scopo di rendere più rilevabili le differenze ho creduto utile

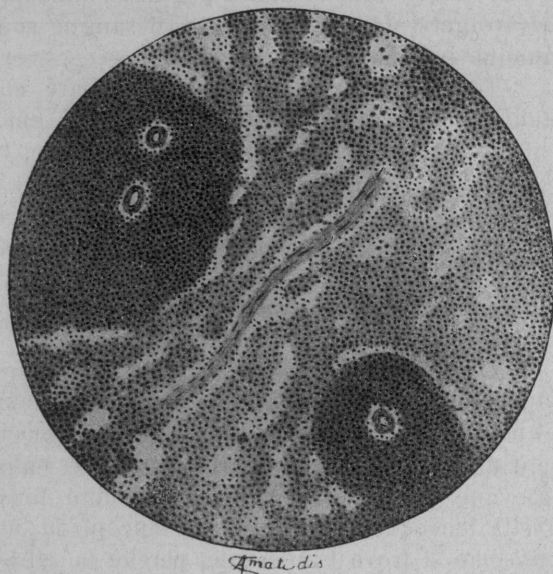


Fig. II. - Milza normale di coniglio.

ematossilina-eosina, tinti più o meno in giallo. Accanto a tutti questi reperti, che sono indice di più *accentuata distruzione ematica*, si trovano i segni della riparazione rappresentati da un maggior numero di eritroblasti, molti dei quali in cariocinesi.

Gli elementi leucocitarii, in generale, sono in numero maggiore del normale e parecchi polinucleati, specialmente, mostrano note di una più o meno avanzata dissoluzione. Numerosi sono i mielociti appartenenti alle diverse specie dagli ortobasofili di Dominici fino agli anfofili prossimi a divenire polinucleati del sangue circolante. In genere, però, il midollo mostra di essere in una fase di iperattività tanto che le trabecule tra le diverse cellule di grasso si presentano di maggiore estensione, laddove le cellule anzidette sono piuttosto diminuite di volume; i vasi ed i seni midollari sono dilatati.

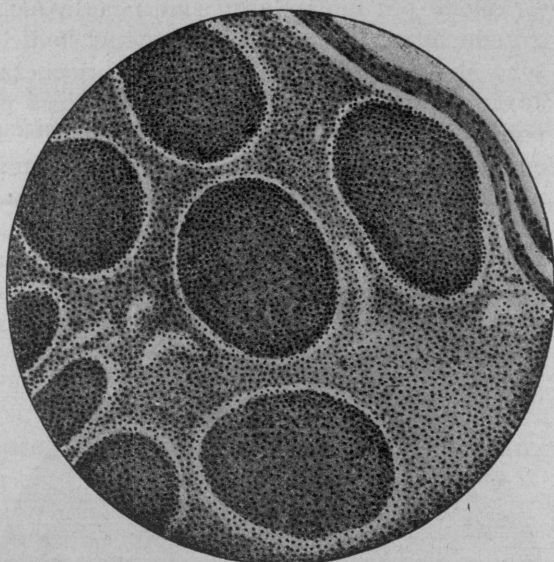
L'aspetto dei tagli del midollo appartenente all'altro coniglio era differente; si può

dire che, mentre in quello che or ora abbiamo esaminato, i segni di distruzione avevano la predominanza su quelli di riparazione, nel secondo si aveva il contrario.

Numerosissimi sono qui gli eritroblasti, specie in cariocinesi, e soprattutto di tipo normoblastico; come pure abbondantissimi i mielociti ed i leucociti, soprattutto polinucleati. Anche in questi, come nei tagli dell'altro midollo, appare chiarissimo lo stato di iperfunzione che qui viene provato, pure, dal gran numero di mielociti in mitosi più o meno avanzata.

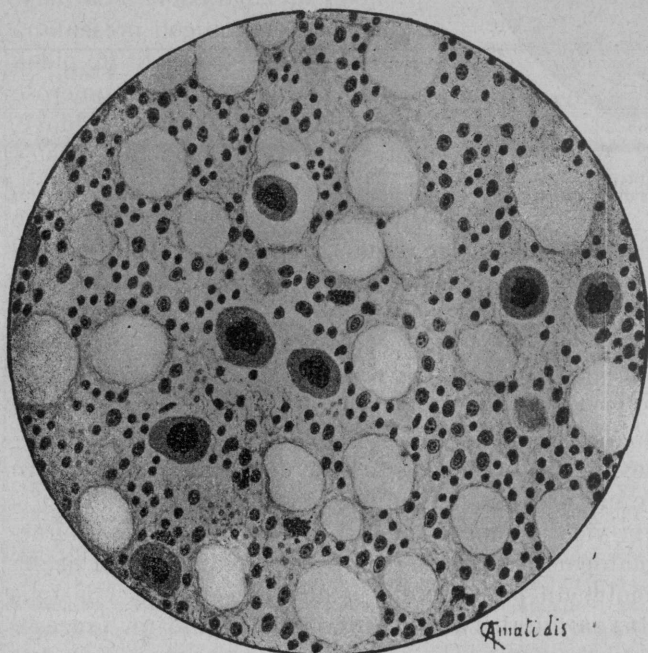
E passiamo allo studio della *milza*.

Al taglio la milza del coniglio N.º 3, si mostra molto ricca in sangue, mentre i follicoli non sono molto ben rilevabili ad occhio nudo. Nei preparati per strisciamento notansi un grandissimo numero di emazie in dissoluzione più o meno avanzata.



Amati dis

Fig. III. - Glandola linfatica normale di coniglio.



Amati dis

Fig. IV. - Midollo osseo di coniglio trattato con iniezioni endovenose di acqua distillata semplice.

Molto più interessanti sono i tagli, nei quali colpisce, prima d'ogni altro, la grande dilatazione delle arterie del follicolo, mentre le dimensioni di questo sono diminuite, e il dominio e la ricchezza della polpa rossa è cresciuto fino ad intaccare e rendere frastagliati i già poco estesi confini del follicolo malpighiano (fig. V). Indice, poi, chiarissimo e manifesto della imponente distruzione ematica si ha nel numero grande di cumuli di pigmento sanguigno più o meno modificato, di cui si vede chiazzata tutta la polpa splenica rossa e financo un po' entro il confine di qualche follicolo.

Qua e là, nella polpa, appare qualche rara cellula gigante, mentre il numero dei macrofagi inglobanti elementi prossimi ad essere distrutti è enorme. Insomma

la milza presenta tutti i segni di una marcata accentuazione della funzione ematolitica. Meno imponenti, ma pure chiari, sono i segni di intensa ematolisi che si rilevano nelle *glandole linfatiche* del coniglio N.º 3.

Invece, la milza e le glandule linfatiche del coniglio N.º 4, se conservano ancora i segni della distruzione imponente di elementi ematici avvenuta nel loro parenchima, mostrano gl'indizi non dubbii del lavoro accentuato e proficuo di riparazione. La massima parte dei follicoli presentano i loro centri germinali in piena attività formativa con numerose figure cariocinetiche, e, laddove, nel N.º 3 predominavano gli elementi macrofagi, qui vi è ricchezza di giovani mononucleati ad alone

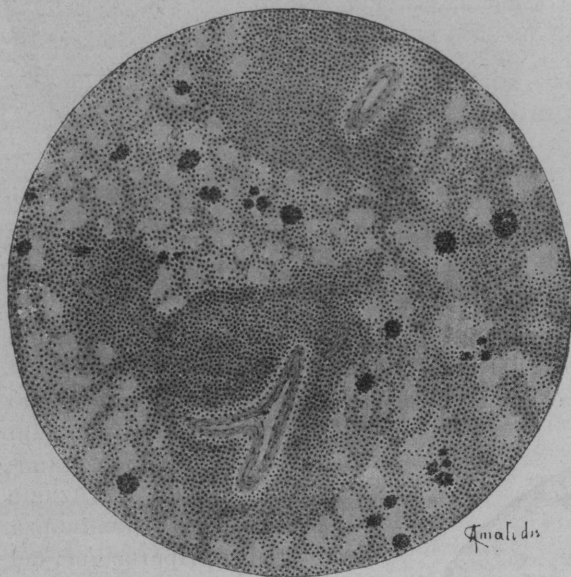


Fig. V. - Milza di coniglio trattato con iniezioni endovenose di acqua distillata semplice.

protoplasmatico stretto e più basofilo del nucleo, mononucleato che, come ho dimostrato nelle mie precedenti ricerche, è capace di espletare, nella milza, tutte le sue fasi successive fino a polinucleato perfetto.

Gli stessi elementi, sebbene, in più modeste proporzioni, ho rinvenuto nelle glandule linfatiche; nella milza ho pure notato la presenza di diversi eritroblasti, completandosi, così, tutti quei segni indicati dal Dominici in quella che Egli chiama *reazione mieloide della milza*.

Nel *fegato e nei reni* si rilevano tutte le conseguenze dell'aumento delle loro funzioni, specie per il fegato, e ciò a causa dell'imponente ematolisi.

Da quanto siamo venuti via via rilevando, sia nei ripetuti esami di sangue, sia nei reperti degli organi ematopoietici, appare chiaro che le iniezioni di acqua distillata sterilizzata hanno indotto un processo di emolisi accentuata con ipoglobulia e leucopenia di non lunga durata, al quale ha fatto seguito un processo di riparazione più rapido per i leucociti, i quali, dopo poche ore appena, non solo riguadagnano il loro numero iniziale, ma lo superano fino al punto da aversi una discreta leucocitosi, quando ancora gli eritrociti sono in difetto. Per ora a noi bastano queste constatazioni; cercheremo, in ultimo, di darne, brevemente, la spiegazione dopo di avere esposto tutte le varie serie di esperimenti.

II. Esperienze con soluzione di peptone.

Parecchi anni fa Castellino (1) rilevò, nei suoi importanti studi sulla coagulazione del sangue, come il peptone esercitasse un'azione leucolitica; in seguito tale fatto è stato confermato, e si è visto come, a questa prima fase, tiene dietro una leucocitosi più o meno importante. A me è sembrato non inutile, ai fini delle presenti indagini, riprendere tali esperimenti e studiare, così come ho fatto per l'acqua distillata semplice, più intimamente la leucocitosi da iniezione di peptone, eseguendo, nel tempo stesso, l'esame degli organi ematopoietici nelle diverse fasi dello sperimento istesso.

Ho iniziato le mie ricerche adoperando una soluzione di peptone, 1 %, in acqua distillata semplice, ma poi ho pensato essere miglior consiglio servirmi di un solvente isotonico per togliere di mezzo l'azione emolitica dell'acqua distillata, da me stesso dimostrata precedentemente, ed ho adoperato la soluzione di peptone, 1 %, in siero fisiologico. Tale soluzione veniva fatta a caldo, e quindi, ripetutamente, filtrata e sterilizzata accuratamente alla stufa; è inutile dire che, nel praticare le iniezioni, ho avuto cura di rispettare tutte le norme di asepsi ed antisepsi; del resto le prove culturali, largamente istituite, hanno dato costante risultato negativo; ed ecco i diversi esperimenti istituiti.

5.º ESPERIMENTO — Coniglio — Pelo marrò — Peso gr. 1800.

DATA 1910		INIEZIONI di soluzione 1 % di Peptone secco in acqua distillata	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. %	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE e GIORNO	ORA					Polin. anofili p. %	Mono- nucleati p. %	Linfo- citi p. %	Forme di pass. p. %	Eosi- nofili p. %	Baso- fili p. %
10 Agosto	—	Avanti le iniezioni	5,000,000	98	9,500	52	29	12	5	1,5	0,5
" "	10,30	1ª In. end. 1/2 c.c.	4,725,230	94	8,220	44	32	18	3	2	1
" "	13	—	4,580,120	92	10,560	42	31	20	4	2	1
11 "	9	—	4,120,220	87	7,420	39	32	23	3,5	1,5	1
12 "	10	2ª Iniez. 1 c.c.	4,010,254	82	11,530	36	35	24,5	3	1	0,5
" "	15	—	3,420,250	76	5,120	30	37	29,5	2,5	0,5	0,5
13 "	9,30	—	3,400,520	76	14,720	30	38	29	2,5	0,5	0
14 "	11	3ª Iniez. 1 c.c.	3,400,650	76	16,830	29	38	28	3	1	1
" "	16	—	3,600,420	76	15,200	31	35	30	2,5	0,5	1
" "	17	—	4,002,340	78	14,540	30	35	29	3,5	1,5	1
16 "	9	—	5,140,820	87	11,920	39	32	22	5	1,5	0,5
18 "	10	—	5,202,420	94	10,640	59	24	14,5	2	0,5	0
21 "	11,30	—	5,720,824	96	10,120	54	28	11	3,5	2	1,5
25 "	9	—	5,124,220	98	10,520	54	29	11	4,5	1	0,5
27 "	10	—	5,090,526	98	10,028	53	30	12	3,5	1	0,5
1 Settemb.	11	—	Il coniglio viene sacrificato.								
22 "	10	—									
" "	10,30	—									

(1) CASTELLINO. — Sulla natura dello zimogeno del fibrinoformento del sangue. *Arch. ital. di Clinica Medica*, Puntata 33, Anno 1894.

6.^o ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo bianco e nero - Peso gr. 1900.

DATA 1910		INIEZIONI di soluzione I ^o / ₃ di Peptone secco in siero fisiologico	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA P. ^o / ₁₀₀	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE GIORNO	ORA					Polin. anofili	Mono- nucleati	Linfo citi	Forme di pass.	Eosino- nofili	Baso- filii
						P. ^o / ₁₀₀	p. ^o / ₁₀₀	p. ^o / ₁₀₀	p. ^o / ₁₀₀	p. ^o / ₁₀₀	p. ^o / ₁₀₀
3	Settem.	Avanti le iniezioni	4,065,250	100	8,040	55	26	15	2,5	0,5	1
"	"	1 ^a In. end. 1 ^o c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	"	12 —	4,000,590	98	7,024	54	26	15	3	1	1
4	"	11 —	4,022,270	98	8,956	52	27	15	4	1	1
5	"	10 2 ^a Iniez. 1 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	"	11 —	3,850,460	95	5,926	50	30	14,5	3	1	1
6	"	10 —	3,620,590	92	10,750	48	30	16,5	3	1,5	1
7	"	9 3 ^a Iniez. 1 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	"	12 —	3,330,960	88	4,250	45	30	18,5	5	0,5	1
8	"	10 —	3,300,000	88	11,950	45	30	18	5,5	0,5	1
9	"	10 4 ^a Iniez. 1 c.c.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
"	"	14 —	3,010,140	84	3,400	43	31	21	3,5	0,5	1
10	"	11 —	3,000,000	84	10,730	43	30	21	4,5	0,5	1
11	"	10 —	2,824,000	82	13,840	42	30	22	4,5	0,5	1
12	"	9 —	2,900,324	80	15,900	42	30	21	6	0,5	0,5
13	"	11 —	3,200,240	80	15,000	42	29	22	5,5	1	0,5
16	"	9,30 —	3,930,000	87	12,040	50	26	20	2,5	1	0,5
20	"	10 —	4,320,784	93	9,820	58	25	14	2	0,5	0,5
26	"	11 —	4,210,820	98	8,850	58	25	13	3	0,5	0,5
"	"	12 —	Il coniglio viene sacrificato.								

7.º ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo marrò - Peso gr. 1720.

[illegible]

8.º ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo nero e bianco - Peso gr. 1500.

[illegible]

Come appare chiaramente, anche dando uno sguardo solo alle tavole precedenti, la sostituzione del liquido isotonico alla semplice acqua distillata, come solvente del peptone, non ha eliminata, ma solo attutita, la virtù emolitica constatata con la prima soluzione, onde l'emolisi, da quest'ultima determinata, deve ritenersi devoluta al peptone per sè stesso.

Il peptone, come i sieri citotossici, come l'acqua distillata pura e semplice, è agente di emolisi, alla quale tien dietro una leucocitosi abbastanza importante. E che il peptone sia agente emolitico si prova, oltre che da tutti gli altri dati che ci fornirà l'esame degli organi ematopoietici, dalla considerazione che, come dimostrano i quadri precedenti, nel giorno intervallare tra l'una e l'altra iniezione e dopo la sospensione di queste nel principio della fase di riparazione, non si arresta la diminuzione delle emazie, ma queste continuano a decrescere di numero, quando, invece, la leucocitosi si è già stabilita più o meno intensa. Questo fatto, che ho riscontrato con il siero mielotossico, è molto importante ed, a suo tempo, contribuirà a fornirci la chiave per la interpretazione di tutti questi fatti.

Quanto ai leucociti occorre notare, come in queste ultime esperienze, a somiglianza delle precedenti, è il polinucleato che subisce l'azione dissolvente, a preferenza degli altri elementi, i quali, specie i linfociti, resistono od anche proporzionalmente aumentano, così, nei primi albori della leucocitosi, i linfociti propriamente sono in maggior numero e con essi, sebbene in più modeste proporzioni, i mononucleati, mostrando in tal modo la loro parentela col linfocita.

Nelle fasi inoltrate della riparazione, dopo sospese le iniezioni da parecchi giorni, i polinucleati non solo ritornano alla primitiva percentuale, ma anche la superano.

Il coniglio N. 7 è stato da me sacrificato appunto nel periodo di massima diminuzione dei polinucleati allo scopo di cogliere gli organi ematopoietici in simili condizioni; la fig. VI, che rappresenta il *midollo*, è molto eloquente al riguardo. Colpisce lo scarso numero di elementi cellulari in genere ed in specie dei polinucleati, mentre la massima parte degli elementi è rappresentata da mononucleati. Le cellule giganti sono piuttosto numerose e tutte in piena attività. Ma quello che è più sorprendente è la scarsezza dei globuli rossi in tutte le

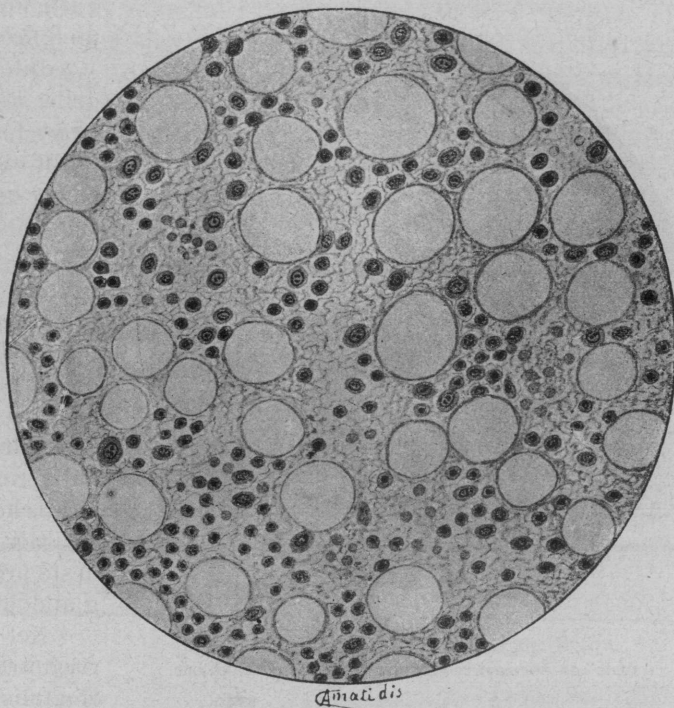


Fig. VI. - Midollo osseo di coniglio
trattato con iniezioni endovenose di soluzione di peptone.

fasi, sia di eritroblasti, sia di eritrociti maturi, ed inoltre le alterazioni che si rilevano in moltissimi eritrociti, i quali assumono molto male il colore acido e si presentano più o meno scolorati fino allo stato di ombre. Invece qua e là si trova del detrito emoglobinico, e, sebbene meno numerosi e di dimensioni più modeste di quelli rinvenuti negli esperimenti con l'acqua distillata, pure non mancano cumuli di pigmento ematico alterato. Per contrario, nel midollo del coniglio N. 8 si vede tutta una ricchezza di globuli rossi pronti a versarsi nel circolo sanguigno, quindi ben colorati e di forma e dimensioni normali.

La parte bianca del midollo mostrasi, pure, in piena e molto feconda attività, perchè numerosissimi sono i mielociti nelle loro fasi di sviluppo, molti in cariocinesi, il massimo numero, poi, dei leucociti è rappresentato dai polinucleati.

Fatti non dissimili si rilevano nel midollo dei conigli N. 5 e 6.

Interessante è pure lo studio della milza e delle *glandole linfatiche*. La figura VII rappresenta un taglio della milza del coniglio N. 7; come ben si vede, i follicoli sono ridotti di volume, tutti, però, con centro germinativo ben chiaro e grande, quindi tutti attivamente funzionanti; i vasi arteriosi sono molto dilatati. Qua e là dei cumuli di pigmento ematico, più o meno alterato, indicano l'intensa emolisi, la quale viene pure resa manifesta dalla ricchezza di macrofagi funzionanti che pullulano nella polpa rossa.

Gli stessi fatti, ma in più modeste proporzioni, si osservano nelle glandole linfatiche.

Nel *fegato* e nel *rene* anche si riscontrano i segni della accentuata ematolisi.

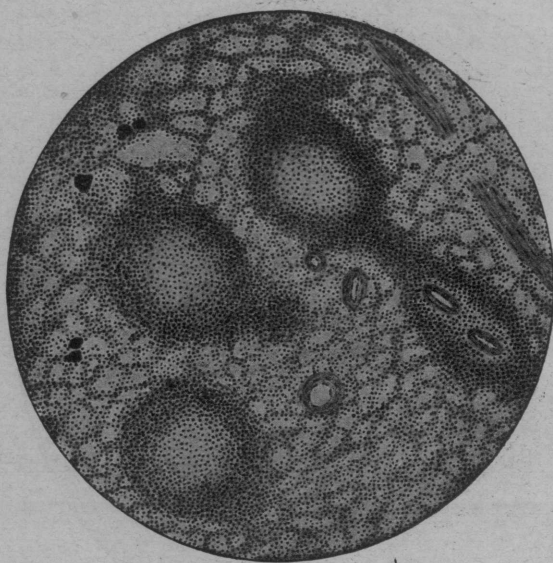


Fig. VII. - Milza di coniglio
trattato con iniezioni endovenose di soluzione di peptone.

I tagli della milza e glandole linfatiche appartenenti al coniglio N. 8 mostrano, invece, così come abbiamo visto per il midollo, l'attiva riparazione delle perdite subite durante il periodo delle iniezioni; inoltre presentano tutti gli elementi per poter affermare che la milza trovasi in quello stato che Dominici ha indicato col nome di « *reazione mieloide della milza* ».

Tale fatto è stato osservato in tante diverse condizioni e financo da Ciaccio e Pizzini (1), durante il periodo digestivo nei cani.

Anche le *glandole linfatiche* si presentano con i caratteri di grande attività, così come abbiamo visto per la milza, ma in proporzioni equamente più modeste.

Nel *fegato* note di iperemia con relativa maggiore ricchezza di elementi leucocitarii negli spazii periportali; nei *reni* nulla di notevole.

Il reperto istologico dei conigli N. 5 e 6 non è dissimile da questo del coniglio N. 7. — I risultati di questa serie di ricerche sperimentali non sono stati, come si

(1) C. CIACCIO e B. PIZZINI. — Les modifications histologiques de la rate pendant la digestion des albuminoïdes. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*. - N. 2. Mars 1905.

vede, meno importanti e dimostrativi di quelli della serie precedente, con la quale hanno parecchi punti di contatto. Infatti qui, come negli altri esperimenti, campeggia l'emolisi, la quale viene dimostrata dal caratteristico reperto ematologico e dalle, ancora più espressive, lesioni riscontrate al tavolo anatomico; tanto che io non esito ad affermare che il fatto fondamentale, la chiave di volta di tutte le reazioni ematiche in generale e della leucocitosi in specie sia l'ematolisi dal peptone determinata.

E passiamo a descrivere gli altri esperimenti.

III. Esperienze con i metalli colloidali.

Da non molto tempo la terapia si è arricchita di nuovi compensi con la preparazione dei così detti metalli colloidali; i quali devono la loro esistenza alla scoperta dello stato colloidale, ma specialmente allo studio delle peculiari proprietà che acquistano i corpi che trovansi in questo stato particolare della materia.

Specialmente nelle infezioni, i metalli colloidali sono stati largamente usati e al dire di Bousquet e Roger (1) costituiscono, per le loro proprietà fisico-chimiche, catalitiche, battericide e diastasiche, uno dei metodi più importanti di cura, sebbene non tutti gli sperimentatori siano d'accordo sui risultati.

Gompel e Henri (2) hanno dimostrato, per i primi, l'innocuità dell'argento colloidale introdotto, per una via qualunque delle abituali, nell'organismo; quella che si determina è una leggiera reazione termica senza modificazione nelle funzioni degli organi più importanti. Ora a questa, che potrebbe dire febbre terapeutica, si accompagna un movimento importante nella leucocitosi e negli organi ematopoietici come sperimentalmente hanno studiato Achard e P. Emile Weil (3).

Io ho preso punto di partenza dagli esperimenti degli autori francesi, ed ho voluto, per mio conto, studiare la leucocitosi da metalli colloidali con gli stessi sistemi adoperati per lo studio delle altre leucocitosi, allo scopo di indagarne i caratteri peculiari, e se il suo meccanismo di genesi si allontanava dal comune.

Ho istituito, a tale scopo, gli esperimenti che seguono:

9.º ESPERIMENTO — Coniglio — Pelo grigio — Peso gr. 1350.

DATA 1911		INIEZIONI endovenose di Argento colloidale	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. %	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE e GIORNO	ORA					Polin. anofili p. %	Mono nucleat p. %	Linfo- citi p. %	Forme di pass. p. %	Eosi- nofili p. %	Baso- fili p. %
10 Gennaio		Avanti le iniezioni	4,102,200	90	8,830	54	29	13	2,5	1	0,5
" "	9	1ª Iniez. 1/4 c.c.									
" "	10	—	4,028,850	90	8,098	54	28	14,5	2,5	0,5	0,5
" "	11	—	4,022,630	90	8,420	54	28	14	2,5	1	0,5
11 "	10,30	—	4,040,000	90	9,230	53	29	14	2,5	1	0,5
12 "	10,15	2ª Iniez. 1/2 c.c.									
" "	12	—	3,950,940	88	8,000	53	29	15	2	0,5	0,5
13 "	10	—	3,840,520	88	9,490	53	29	16	1,5	0	0,5
14 "	9	3ª Iniez. 1 c.c.									
" "	11	—	3,120,420	84	7,120	50	30	17	2,5	0	0,5
15 "	12	—	3,080,230	84	9,880	50	28	16,5	3	2	0,5
" "	12,40	—	Il coniglio viene sacrificato.								

(1) BOUSQUET et ROGER. — Etude physico-chimique et biologique des métaux colloïdaux. *Revue de Médecine* N. 12, 1908; N. 2, 1909; N. 6, 1909.

(2) GOMPEL et HENRI. — Recherches de l'argent dans le sang et dans les tissus, ecc. *C. r. de la Société de Biologie*, II, 1906, pag. 388.

(3) ACHARD et P. EMILE WEIL. — Le sang et les organes hématopoïétiques, ecc., ecc. *C. r. de la Société de Biologie*, I, 1907, pag. 26.

11.^o ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo bianco e nero - Peso gr. 1700.

12.^o ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo marrò - Peso gr. 1955.

[illegible]

Le tavole, che precedono, mostrano con evidenza, pari alla costanza, come ad ogni iniezione di argento colloidale segna inevitabilmente una certa diminuzione del numero dei corpuscoli rossi, la quale diventa più importante e duratura col ripetersi delle iniezioni, in modo da impiegarsi più tempo nella riparazione. Proportionalmente alla ipoglobulia scende, anche, la cifra dell'emoglobina, ma questa impiega maggior tempo a ritornare al normale che non facciano i erucrociti.

Alla ipoglobulia ed alla ipoglobulinemia si accompagna pure una leucopenia, la quale dura anche meno delle altre due lesioni, però abbastanza per poterci fornire l'indicazione di una delle cause, per la quale non tutti i medici sono d'accordo sul valore dei metalli colloidali e darci spiegazione degli insuccessi che, con una certa frequenza, seguono l'uso di essi, specie nel caso di gravi infezioni, le quali, durante la transitoria fase di leucopenia, possono tanto guadagnare di energia da essere insufficiente, in seguito, la leucocitosi a debellarle.

Trascorso il primo periodo, che nei preparati di sangue a secco debitamente colorati è accompagnato da policromatofilia, segue quello della riparazione, la quale, come sempre avviene, è più generosa di quello che occorra per riparare le perdite subite, fino ad aversi iperglobulia e leucocitosi.

In sostanza, anche in questa serie di esperimenti, i fatti si svolgono in modo non dissimile da quanto abbiamo visto avvenire in tutte le nostre precedenti esperienze; nè la reazione leucocitaria, come si rileva dalle tavole, segue norme diverse dalle solite. Infatti, anche qui è rispettata la norma che l'elemento che subisce, da principio, maggiori perdite è quello che, in seguito, aumenta in modo più considerevole; i polinucleati e gli eosinofili nel primo tempo dell'esperimento mostrano un per cento più basso; ebbene, sono proprio questi elementi che, nel periodo di riparazione, raggiungono le cifre più alte, fino ad aversi una polinucleosi anofila ed eosinofila.

Tutte le modificazioni del sangue, finora descritte, non si allontanano, nelle loro grandi linee, da quanto hanno trovato pure Achard e P. Emile Weil. Infatti, anche gli osservatori francesi parlano di una distruzione cellulare iniziale passeggera, cui segue la reazione manifestantesi con una leucocitosi totale con predominio dei polinucleati prima, dei macrofagi e degli eosinofili in secondo tempo. L'unica differenza dai nostri risultati sta in ciò, che nelle esperienze nostre la polinucleosi interviene un po' più tardi, giacchè allo iniziarsi della leucocitosi totale la formola leucocitaria non si presenta gran fatto modificata da quella del primo periodo, in seguito essa si orienta verso la polinucleosi e l'eosinofilia; sono, quindi, piccole sfumature che non intaccano la sostanza dei fatti. E passiamo a studiare le modificazioni degli organi ematopoietici.

Il **midollo osseo**, dei conigli N.º 9 e 10 lascia rilevare, nei tagli fissati ed adattamente colorati, l'esagerazione dei fenomeni di fagocitosi. Infatti vi è grande ricchezza di cellule giganti e tutte con le caratteristiche di cellule giovani, molte con elementi ematici, specie appartenenti alla serie emoglobinica, inglobati ed in via di distruzione. Sono, poi, moltissimi i corpuscoli rossi che si presentano, più o meno, alterati, deformati, con scarsa emoglobina, altri con note di policromatofilia accentuata, in ultimo tutta una ricchezza di detrito assumente più o meno il colore acido e, qua e là, cumuli di pigmento tinto in giallastro, più o meno scuro, di aspetto lucente, come cristallino.

Quanto ai leucociti, i polinucleati anofili sono in numero scarso, e parecchi presentano una frammentazione accentuata del nucleo, di molti i contorni cellulari non sono netti, in altri il nucleo più non si vede ed un gruppo più o meno numeroso di granulazioni sta ad indicare l'elemento che fu; inoltre residui di

polinucleati si scorgono inglobati in cellule giganti. Scarsissimi sono gli eosinofili ed anche più o meno alterati, anzi, in taluni campi di osservazione microscopica, non se ne scorgono addirittura. I mononucleati, per contrario, sono numerosi.

Fatti opposti si scorgono nel midollo dei conigli N.º 11 e 12, ed io, allo scopo di renderli dimostrativi, ho fatto disegnare, da un taglio di midollo del coniglio N. 11, la figura VIII.

Come ben si vede, dando uno sguardo a tale figura, i megacariociti sono ancora numerosi, però non come nel midollo dei due conigli precedenti, nè in fagocitosi così attiva. Gli eritroblasti sono numerosissimi e quasi tutti normoblasti, molti sono in cariocinesi indicando, in tal modo, l'attivo lavoro di riparazione alla ematolisi constatata in vita, mercè le ripetute ricerche ematologiche.

Mielociti nei varii stadii di sviluppo sono, poi, sparsi, in gran numero, in

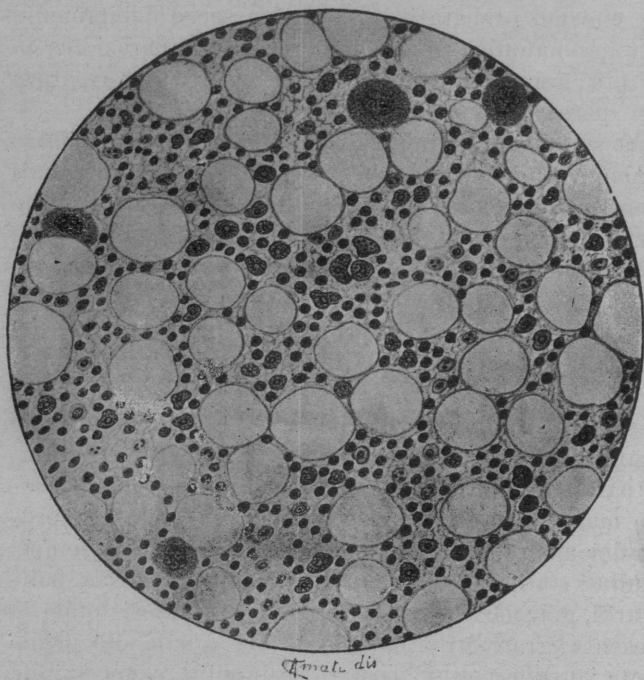


Fig. VIII - Midollo osseo di coniglio
trattato con iniezioni endovenose di argento colloidale.

non sono netti, ma si insinuano, con propaggini più o meno estese, nella polpa rossa circumambiente. Molti follicoli presentano, al centro, lo spazio chiaro caratteristico del centro germinativo del Flemming. Ad ingrandimento maggiore, in questa zona, si scorgono numerosi, grossi mononucleari basofili, i così detti *linfogni* di Benda, o *mononucleari* di Dominici, ai quali, secondo i dualisti, è specialmente devoluta la funzione di riproduzione degli elementi linfatici di tali autori. In minor numero tali cellule si vedono pure verso la periferia del follicolo. Qui, invece, sono più numerosi dei grossi elementi di forma rotonda, a nucleo poco basofilo, piccolo relativamente, di forma a ferro di cavallo, circondato da abbondante protoplasma contenente nel suo ambito, dei corpi di forma irregolare, molto basofili i « *tingible Körper* » di Flemming, che sono residui di leucociti distrutti per fagocitosi.

Elementi simili, contenenti residui di leucociti o di corpuscoli rossi, si tro-

tutto il preparato. I polinucleati anfofili sono ben rappresentati come numero, però nel midollo del coniglio N.º 12 sono in quantità superiore, ciò prova che la polinucleosi interviene per ultima anche dopo l'eosinofilia. Come, infatti, ben si vede nella fig. VIII gli eosinofili già sono in buon numero e certo molto più che nel midollo di coniglio normale.

La *milza* e le *glandole linfatiche* presentano, a somiglianza del midollo, aspetto differente nei quattro conigli in esperimento.

Nella *milza* dei primi due conigli, a piccolo ingrandimento (fig. IX), i follicoli malpighiani si mostrano di dimensioni di poco superiori alle ordinarie ed i contorni

vano sparsi, in grandissimo numero, nella polpa rossa. Inoltre vi si vedono diversi megacariociti. I vasi venosi della polpa rossa si mostrano dilatati e pieni di elementi ematici, tra cui si riconoscono facilmente numerose emazie più o meno alterate, così come abbiamo visto nel midollo, si scorgono pure quei cumuli di pigmento ematico più o meno modificato che abbiamo innanzi menzionato. Insomma, si riscontrano nella milza tutte le note indicanti l'accentuata emolisi ed il risveglio più attivo della funzione leucopoietica del follicolo malpighiano.

Fatti simili, ma meno imponenti, si vedono nelle *glandole linfatiche*, come chiaramente mostra la fig. N.º X.

Nella *milza* e nelle *glandole linfatiche* dei conigli N.º 11, e più ancora in quella del N.º 12, i fatti emolitici cedono il posto alla più attiva ematopoiesi, come viene chiaramente indicato dalla constatazione che quasi tutti i follicoli mostrano il centro germinativo di Flemming, dalla diminuzione, nella periferia del follicolo e nella polpa rossa, dei fagociti, dalla presenza di mielociti, in discreto numero, e di alcuni eritroblasti.

Il *fegato* ed i *reni* presentano, nei quattro animali, le manifestazioni solite e consentanee alle modifiche descritte negli organi ematopoietici.

Tutto quanto finora siamo venuti esponendo prova quali importanti fatti determinano le iniezioni di argento colloidale nel sangue e negli organi ematopoietici e mostrano tutta la potenzialità e giustificano l'interesse spiegato verso i metalli colloidali, fino dal primo loro apparire. Il meccanismo da essi messo in moto, stando all'evidenza dei fatti, non è però differente da quello già innanzi il-

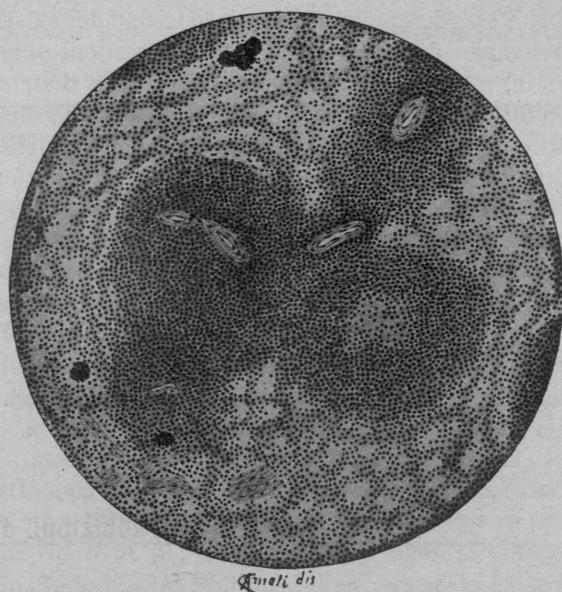


Fig. IX. - Milza di coniglio trattato con iniezioni endovenose di argento colloidale.

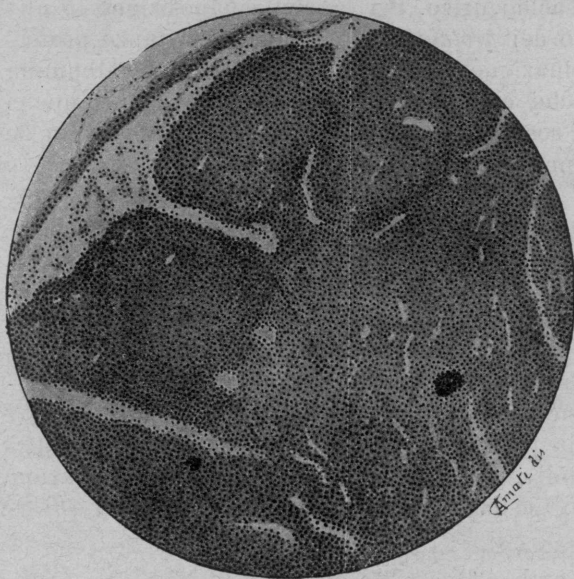


Fig. X. - Glandola linfatica di coniglio trattato con iniezioni endovenose di argento colloidale.

lustrato che si basa su fenomeni reattivi ad uno stimolo emolitico, e ciò, ben s'intende, mettendo da parte altre possibili specifiche azioni di tali sostanze.

Per quello che riguarda lo scopo del nostro studio sperimentale non troviamo, nel modo di agire di tali soluzioni, niente che si allontani dalle leggi già annunziate, e per le quali sappiamo che alla distruzione di un dato numero di elementi ematici segue sempre una iperproduzione degli stessi elementi (quando, però, lo stimolo non è stato eccessivo) e la iperproduzione è tale da non solo riparare le perdite subite ma riportare l'elemento in questione ad un numero superiore all'iniziale. Così, per esempio, l'eosinofilia che si riscontra dopo alcun tempo dalle iniezioni di argento colloidale è preceduta da un periodo di tempo, in cui scompaiono addirittura gli eosinofili dal sangue circolante.

Insomma è un risveglio generale della funzione ematopoietica che si determina nell'animale, ma questo risveglio è preceduto da un periodo di *ipoglobulia* e *leucopenia*, al quale potrebbe, come innanzi dicevamo, attribuirsi il fatto di non essersi avverate completamente tutte le lusinghiere speranze che, al primo apparire dei metalli colloidal, erano sorte in terapia.

IV. Esperienze con soluzioni di Nucleinato di Soda.

Miescher ricavò, nel 1869, dai nuclei dei corpuscoli di pus una sostanza organica contenente fosforo, alla quale da Hoppe-Seyler fu dato il nome di *Nucleina* (1), un corpo identico fu, poi, da quest'ultimo sperimentatore rinvenuto nel lievito. In seguito, anche nei corpuscoli rossi dei rettili, uccelli, mammiferi fu da Hoppe-Seyler, Schmit, Semmer constatata la presenza di nucleina (2).

La nucleina fa parte di quella categoria di sostanze, alla quale, da non molto, Kossel e Krüger proposero di dare il nome di *basi allossuriche*, e che tanta importanza hanno per il ricambio dell'acido urico. Per la sua composizione la nucleina deve essere messa nel gruppo dei *proteidi*, cioè di quelle sostanze proteiche complesse risultanti dalla combinazione di una o più molecole di albumina (proteine native) con uno o più nuclei estranei (Hoppe-Seyler). A questi nuclei estranei, che, poi, caratterizzano la sostanza risultante dalla loro unione con le proteine, Kossel dette il nome generico di *gruppi prostetici* dal greco *προσθηκη* che significa *mi aggiungo, aderisco*. Il gruppo prostetico caratteristico della nucleina è l'*acido nucleinico*, che è un acido organico ricco di fosforo e non contenente zolfo, e che si presenta come una sostanza amorfa, bianca, fortemente acida, insolubile in acqua, alcool, etere, solubile negli alcali diluiti.

L'acido nucleinico fu isolato dai latt di Salmone nel 1896 da Miescher di Bale.

La nucleina possiede proprietà tossiche, infatti essa coagula il sangue (Castellino, Horbaczewski, Löwit), inoltre spiega un'azione emolitica. Si deve a Castellino (3) l'aver dimostrato la tossicità del siero di sangue e dei trasudati e come questa tossicità sia dovuta alla presenza, e sia proporzionale alla quantità di nucleina contenuta in questi liquidi; tale tossicità si esplica la mercè di azioni coagulanti ed emolitiche. In seguito Castellino, coadiuvato da Valdameri e Ger-

(1) V. E. REALE. — *Manuale di Chimica Clinica*. Napoli. Iovine, Ed.

(2) V. P. F. CASTELLINO. — *Sulla natura dello zimogeno del fibrino-fermento del sangue*. Casa Editrice Dott. F. Vallardi.

(3) P. CASTELLINO. — *Azione modificatrice del siero di sangue sui globuli rossi*. Riforma Medica, 1890.

Idem. — *Sulla tossicità del siero di sangue*.

DATA 1911		INIEZIONI endovenose di soluzione di Nucleinato di soda 5 %	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. %	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE E GIORNO	ORA					Polin. anofili p. %	Mono- nucleati p. %	Linfo- citi p. %	Forme di pass. p. %	Eosi- nofili p. %	Baso- fili p. %
18	Luglio										
"	"	10	Avanti le iniezioni	98	10,570	54	30	12,5	2	1	0,5
"	"	12	1 ^a Iniez. 1/2 c.c.	95	9,120	50	30	17,5	1,5	0,5	0,5
19	"	9	—	93	22,960	49	31	17,5	1	0,5	1
20	"	8,30	2 ^a Iniez. 1/2 c.c.								
"	"	10	—	90	8,010	47	32	18	1,5	0,5	1
21	"	9	—	90	23,890	47	33	17	1	0,5	1,5
22	"	9,30	3 ^a Iniez. 1 c.c.								
"	"	12	—	88	6,530	45	33	19,5	1	0,5	1
"	"	14	—	88	6,008	46	32	20	1	0	1
"	"	14,20	—								
			Il coniglio viene sacrificato.								

14.^o ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo marrò - Peso gr. 1230.

[illegible]

15.^o ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo marrò macchie bianche - Peso gr. 1150.

[illegible]

16.^o ESPERIMENTO - Coniglio - Pelo grigio - Peso gr. 1630.

[illegible]

17.^o ESPERIMENTO — Coniglio — Pelo nero — Peso gr. 1740.

DATA 9 11		INIEZIONI endovenose di soluzione di Nucleinato di Soda 5%	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. %	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE GIORNO	ORA					Polin- anfoli	Mono- nucleati	Linfo- citi	Forme di pass.	Eosi- nofili	Baso- fili
						p. %	p. %	p. %	p. %	p. %	p. %
5 Settemb.		Avanti le iniezioni	5,045,920	100	8,428	53	32	10	3,5	1	0,5
" "	10	1 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	10,30	—	4,890,526	98	6,150	53	31	12	2,5	1	0,5
" "	14	—	4,549,674	95	6,010	51	32	12,5	3,5	0,5	0,5
6 "	9	—	4,356,426	95	12,896	52	32	13	2	0,5	0,5
7 "	8	2 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	8,40	—	3,920,984	93	5,100	50	32	14	2	0,5	1
" "	9,30	—	3,856,866	90	4,956	50	33	13,5	2	0,5	1
" "	15	—	3,930,748	90	10,520	49	33	14,5	2	0,5	1
8 "	8,50	—	3,988,450	88	25,946	47	33	14,5	4,5	0,5	0,5
9 "	9	3 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	10	—	3,796,768	88	9,896	47	33	16	3	0,5	0,5
" "	11	—	3,608,004	88	5,068	48	32,5	16,5	2	0,5	0,5
10 "	10	—	3,866,886	89	24,670	48	33	17	1	0,5	0,5
11 "	9	—	3,988,576	89	23,160	49,5	32	14	3,5	0,5	0,5
12 "	8,30	—	4,376,840	93	16,230	53	32	12	1,5	1	0,5
14 "	9,10	—	4,898,236	95	9,560	55	31	12	1	0,5	0,5
17 "	10	—	5,626,728	96	8,976	57	30	10	2,5	0,5	0
20 "	9,40	—	5,298,980	100	8,998	57	31	10	1	1	0
24 "	10	—	5,547,870	100	9,410	58	30	9	2	0,5	0,5
28 "	8,20	—	5,416,798	98	8,780	57	29	10	2,5	1	0,5
" "	9	—	Il coniglio viene sacrificato.								

Il reperto necroscopico varia nei diversi conigli a seconda dell'epoca in cui vennero sacrificati.

Degno della più grande considerazione è il *midollo osseo* appartenente al coniglio N.º 14, sacrificato dopo una sola iniezione di Nucleinato di Sodio, e di cui un taglio è riprodotto esattamente nella fig. XI.

All'osservazione microscopica colpisce, prima di tutto, la ricchezza delle cellule di grasso, onde la parte veramente ematopoietica ne è assottigliata e ridotta di estensione. I globuli rossi sono in numero, relativamente, modesto e molti di essi sono più o meno alterati nella forma e poveri in pigmento fino allo stato di ombre, o tinti di un colorito giallo incerto. Numerosi i corpuscoli rossi in marcata policromatofilia, ma nessuno con granulazioni basofile. Molti microciti ed altri ridotti come piccoli frammenti riconoscibili, perchè presentanti ancora una certa acidofilia; ricchissimo detrito emoglobinico è sparso da per tutto e qua e là vedesi qualche massa di pigmento ematico più o meno modificato.

Gli eritroblasti, in genere, sono scarsi di numero ed in proporzione meno normoblasti che microblasti, le figure cariocinetiche sono molto rare, in maniera da potersi affermare con sicurezza che il lavoro riproduttivo, per le emazie, è molto diminuito. Quello, invece, di fagocitosi è in piena, rigogliosa attività, come chiaramente dimostrano la ricchezza di mononucleati macrofagi carichi di residui di emazie o di leucociti ed il numero discreto di cellule giganti, le di cui proprietà fagocitiche, oggi, nessuno disconosce.

Delle altre cellule prive di emoglobina, che normalmente si trovano nel midollo, sono in scarso numero i polinucleati, di cui parecchi presentano chiari segni di più o meno progredita alterazione, ma anche i mononucleati non vanno esenti da carioli e cariocressi, nonchè da altri fenomeni di istolisi.

Pure i mielociti non sono molto numerosi, e il maggior numero appartiene agli ortobasofili di Dominici. Insomma tutto il reperto è quello di un'accentuata ematolisi.

Fatti consimili, più o meno, si riscontrano nel midollo del coniglio N.º 13. Per contrario, in quello dello esperimento 15º, mentre esistono tuttora i segni dell'accentuata ematolisi si assiste al primo rifiorire dei processi di riparazione, che, in questo momento, sono rigogliosi, a preferenza, per i leucociti, come mostrano le numerose figure cariocinetiche da una parte ed il numero grande di leucociti in genere e di linfociti in specie di cui il midollo è quasi infarcito. Ma dove i fenomeni di riparazione sono al loro massimo grado, è nel midollo dei conigli N. 16º e 17º. Infatti vi si veggono eritroblasti in numero grandissimo, molti in cariocinesi; pur predominando i normoblasti, vi sono anche parecchi macro e microblasti.

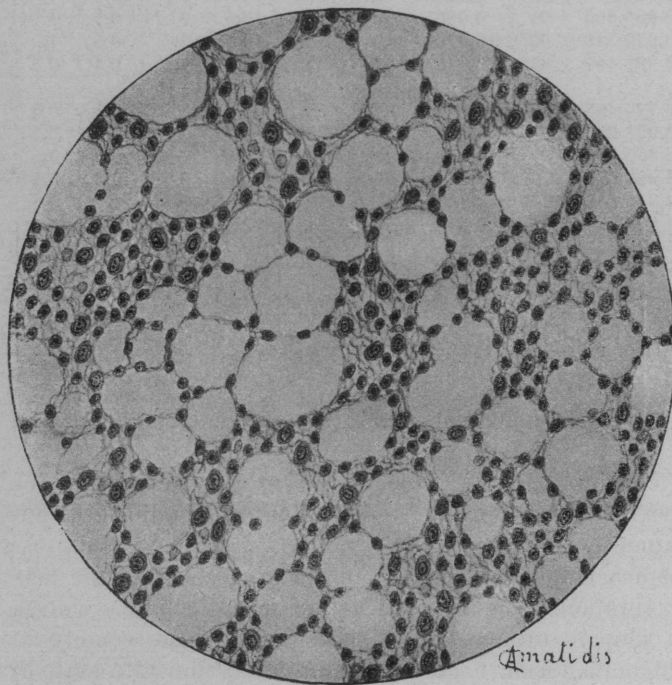


Fig. XI. - Midollo osseo di coniglio
trattato con iniezioni endovenose di soluzione di Nucleinato di Soda.

Accanto a tutti questi progenitori di cruorociti si riscontrano un gran numero di emazie perfette, ben colorate, di forma regolare. Neanche il detrito emoglobinico, presentandosi, come granuli più o meno grossi, nè i cumuli di pigmento ematico si vedono nella quantità esistente nei midolli precedentemente esaminati. Non è, poi, solo la parte eritropoietica del midollo che si presenta iperfunzionante, ma pure la leucopoietica, onde esso mostrasi ricco di tutte le forme cellulari leucocitarie ed in tutti gli stadii di sviluppo con predominio delle polinucleate ad affinità anfofila. Nè la fagocitosi qui appare molto attiva, sibbene essa è, ap-

pena, in proporzioni, di non molto superiori, a quanto osserviamo di solito nel midollo osseo normale.

Insomma tutto indica il più attivo risveglio della ematopoiesi sia nella parte eritrocitica sia in quella leucocitica.

Gli altri organi ematopoietici, anche, lasciano osservare fatti importanti.

Così, la milza nei primi due esperimenti, specie nel 14º, mostra chiare note di ematolisi accentuata. Guardata a mediocre ingrandimento, come mostra la fig. XII, i follicoli si vedono ben disegnati e molto chiaramente spiccati sulla polpa rossa, che è attraversata, in taluni punti, da trabecole connettivali, più del solito, generose. Taluni dei follicoli lasciano vedere molto manifesto il centro germinativo, nel quale, a maggiore ingrandimento, scorgonsi caratteristiche figure cariocinetiche. Continuando ad osservare, con quest'ultimo ingrandimento, si veg-

gono sparsi alla periferia dei follicoli e nella polpa rossa molti macrofagi. — Nella polpa rossa si scorgono, anche, un gran numero di emazie, a spiccata polieromatofilia, di forma alterata, talune contenenti appena qualche residuo di emoglobina, altre ridotte allo stato di ombre; ricco detrito e cumuli di pigmento ematico sono sparsi qua e là. Non manca, pure, qualche rara cellula gigante a completare il quadro dell'*accentuata ematolisi splenica*.

La milza del coniglio N.º 15, mentre ancora fa vedere tutti i fatti emolitici, or ora notati, da altra parte mostra in piena attività alcuni dei congegni di riparazione. E così tutti o quasi i follicoli si presentano ingrossati e con centri germinativi ricchi di numerosissime figure cariocinetiche: la polpa rossa rigurgita di linfociti giovani pronti a versarsi nel torrente circolatorio, e lascia scorgere delle forme mielocitarie appena accennate. Queste ultime divengono numerose nelle milze degli altri due conigli, in cui si vedono benissimo tutti i segni che caratterizzano la reazione mieloide del Dominici, già precedentemente descritta.

Le *glandole linfatiche*, sebbene a tinte più sbiadite, lasciano osservare gli stessi fatti che abbiamo visto nella milza.

Nel *fegato* e nei *reni* nulla che non sia in rapporto con le varie fasi e modifiche delle condizioni ematopoietiche.

Le constatazioni, frutto dei ripetuti esami di sangue, ed il reperto necroscopico dei conigli trattati con il nucleinato di soda mostrano chiaramente che i fatti si svolgono in modo non molto dissimile da quello che abbiamo osservato nei precedenti esperimenti, in maniera da poter dire che, pure avendosi una leucocitosi un poco

più intensa di tutte quelle che precedentemente abbiamo visto, ciò non pertanto, il meccanismo intimo ne è lo stesso. Infatti, se ci facciamo a guardare, per poco, le tavole dei singoli esperimenti, vediamo ad ogni iniezione seguire una *diminuzione del numero delle emazie e dei leucociti*, quindi una passeggera *ipoglobulia* e *leucopenia*, cui segue, in secondo tempo, prima leucocitosi, quando ancora la cifra dei cruorociti è bassa, ed, in ultimo, anche questa raggiunge e sorpassa il normale dell'animale. Il fatto dello stabilirsi della leucocitosi, quando esiste ancora ipoglobulia, non è punto nuovo, esso fu già osservato da Castellino, nei suoi esperimenti con la nucleina, in seguito da altri osservatori, come ultimamente da Pirera ed anche da me negli esperimenti con i sieri citotossici, e si può anche rilevare nelle attuali esperienze dando uno sguardo a tutte le tavole precedenti. Per il Froin sarebbe ciò dovuto alla tossina ematica che mettesi in libertà con la dissoluzione dell'emazia e che continua la sua azione emolizzante, finchè non viene immobilizzata dall'antitossina. Queste non sono che ipotesi, sta,

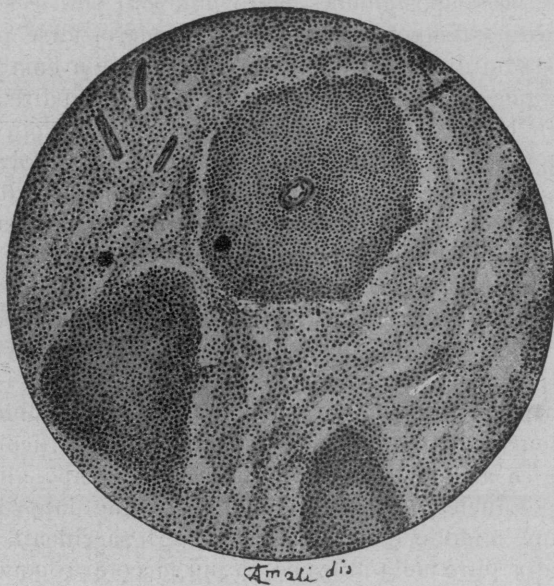


Fig. XII. - Milza di coniglio
trattato con iniezioni endovenose di soluzione di Nucleinato di Soda.

però, il fatto che la reazione leucocitaria precede sempre quella eritrocitaria, la quale viene più tardi, ma sempre tale da dare iperglobulia.

Inoltre, se si guardano bene le tavole precedenti, si rileva come la leucocitosi, determinata dalle iniezioni di nucleinato di soda, sia un poco più intensa di quelle che abbiamo osservato precedentemente, quindi può ammettersi una certa diretta azione stimolante di questa sostanza sugli organi ematopoietici, azione che viene dimostrata dalla intensità della reazione leucocitaria, la quale, fino ad un certo punto, non sarebbe proporzionale alla leucopenia delle prime ore. Però resta sempre il fatto della esistenza, per un certo tempo, di quest'ultima e della ipoglobulia, per cui l'acido nucleinico ed il nucleinato di Soda si riportano, nella loro azione, a quanto è stato da tempo osservato per la nucleina da Castellino, e da tutti per le sostanze ad azione emolitica.

La formola leucocitaria, durante lo svolgersi di tutti questi fenomeni, non subisce spostamenti molto notevoli, però è sempre l'elemento polinucleato che, in primo tempo, scende più di numero, forse perchè è l'elemento maturo, l'ultimo stadio di evoluzione, cioè, della cellula ematica granulosa. Nel periodo della reazione da prima è il linfocita o, per meglio dire, il mononucleato in genere quello che, in buona parte, costituisce la leucocitosi, più tardi interviene la polinucleosi, come quella, cui occorre maggior tempo per evolversi e determinarsi.

Il reperto necroscopico illustra i dati rilevati mercè l'esame del sangue; infatti, negli animali sacrificati nei primi tempi dopo le iniezioni, riscontriamo tutte le note della *accentuata ematolisi*, così, p. es., nel coniglio N.° 14 tali fatti sono chiarissimi nel midollo ed anche nella milza, però, accanto ad essi, troviamo i primi accenni del risveglio della linfocitopoiesi.

In seguito, quanto più ci allontaniamo dall'epoca dell'iniezione, i fatti ematolitici si rendono meno evidenti ed, invece, i processi citogenetici divengono più attivi, sia nella sfera delle cellule emoglobiniche, sia in quella degli elementi leucocitari e, laddove, nei primi tempi i follicoli linfatici solo mostrano una più energica attività, si assiste, in secondo tempo, allo svolgersi di tutta la evoluzione del polinucleato anfofilo, evoluzione che dapprima si compie accentuatamente solo nel midollo osseo, ma, nei conigli sacrificati, quando la cifra dei polinucleati è più alta, pure nella milza ed, in più piccole proporzioni, financo nelle ghiandole linfatiche.

Tutto ciò stante, il meccanismo di azione del nucleinato di soda non si allontana, in genere, da quello delle sostanze innanzi studiate che si impernia su di una generosa reazione ematopoietica ad un accentuato processo ematolitico.

Ed eccoci all'ultima serie dei nostri esperimenti.

V. Esperienze con il Nucléatol Robin.

I risultati ottenuti negli esperimenti con l'acido nucleinico, di cui testè abbiamo fatta ampia discussione, ed il larghissimo uso che si fa, con successo, dei preparati di fosforo in terapia umana, nonchè la tendenza, in questi ultimi tempi manifestatasi, di accoppiare i preparati inorganici ed organici di tale sostanza, cioè i fosfati all'acido nucleinico, nella lotta contro le infezioni, mi hanno indotto a studiare, se da tale combinazione viene a modificarsi, o pur no, l'effetto spiegato dal solo acido nucleinico o nucleinato di soda sul sangue ed organi ematopoietici. Però prima ho voluto sperimentare, se una soluzione di fosfato di soda purissimo in siero fisiologico influenzi ed in qual modo l'ematopoiesi.

Due conigli, del peso rispettivo di gr. 1,335 e 1,700, sono stati sottoposti ad

iniezioni endovenose di soluzione sterilizzata di fosfato di Soda al 3,50 % in siero fisiologico e poi sacrificati. I risultati sono prospettati nelle tavole seguenti:

Coniglio A - bianco e nero - Peso gr. 1335.

DATA 1912		INIEZIONI endovenose di soluzione di Fosfato di Soda al 3,50 % in siero fisiolog.	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. %	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE e GIORNO	ORA					Polin. anofili p. %	Mono nucleati p. %	Linfo- citi p. %	Forme di pass. p. %	Eosi- nofili p. %	Baso- fili p. %
20 Gennaio		Avanti le iniezioni	4,820,000	98	8,080	49,3	28	16	4,7	1,5	0,5
" "	10,45	1 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	11,15	—	4,694,526	97	8,004	52	28	16	2	1,5	0,5
" "	16	—	4,816,988	97	8,040	51	27	17	3	1,5	0,5
21 "	10,15	—	5,202,400	98	8,120	54	27	15	2,5	1	0,5
22 "	9	—	5,234,520	99	8,390	58	28	15	2	1,6	0,4
26 "	10	—	5,216,000	98	8,082	53,5	26	16	2,5	1,5	0,5
" "	11	—	Il coniglio viene sacrificato.								

Coniglio B - marrò - Peso gr. 1700.

1 Febbraio		Avanti le iniezioni	4,620,432	100	10,140	51	29	15	3	1	1
" "	11	1 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	11,25	—	4,816,000	98	10,230	50	29	16	3	1	1
2 "	11,30	—	4,820,514	100	10,098	50	30	15	3,5	0,5	1
3 "	9	2 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	10	—	4,758,220	100	10,124	52	30	15	2	0,5	0,5
" "	14	—	4,966,840	100	10,310	51	30	15	2,5	0,5	1
5 "	8,30	3 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	9	—	4,898,720	100	10,308	52	29	15	2	1	1
6 "	8,20	—	4,967,848	100	10,284	52,5	29	15,5	2	0,5	0,5
7 "	8,50	4 ^a Iniez. 1 c.c.									
" "	9,10	—	4,956,760	100	10,322	53	29	15	1,5	0,5	1
" "	14	—	4,968,820	100	10,120	52	29	15	2	1	1
8 "	9	—	4,984,004	100	10,234	52	28	16	2	1	1
9 "	9,20	5 ^a Iniez. 1 c.c.									
10 "	9	—	5,020,286	100	10,210	52	28,5	16	2	1	0,5
11 "	10	—	5,101,344	100	10,284	52,5	28	15	3	0,5	1
12 "	10,30	—	5,040,522	100	10,356	52	29	15	2	1	1
14 "	9,10	—	5,030,984	100	10,328	51	29	15	3	1	1
16 "	8,50	—	4,996,857	100	10,254	52	28	16	2	1	1
20 "	10	—	4,988,466	100	10,308	52,5	29	15	1,5	1	1
" "	10,30	—	Il coniglio viene sacrificato.								

Alla sezione dei due conigli ben pochi fatti degni di nota si rilevano nei rapporti degli organi ematopoietici. Il *midollo osseo*, specialmente, mostra le note di una buona attività presentando abbastanza numerosi esemplari di cariocinesi degli eritroblasti, e molti mielociti prossimi a maturità ed altri in mitosi, inoltre il midollo possiede una generosa dovizia di elementi ematici maturi e pronti ad entrare in circolo. La *milza* e le *glandole linfatiche*, pure, si presentano fisiologicamente ben funzionanti; negli altri organi nulla degno di speciale nota.

Questi due esperimenti provano chiaramente, come il fosfato di soda, iniettato ai conigli, spieghi una modesta azione eccitante l'ematopoiesi, in quanto che la cifra dei eritrociti cresce leggermente, ed in quella dei leucociti si presentano leggerissime oscillazioni in più, raramente in meno. L'equilibrio leucocitario non

[illegible]

Coniglio E - Pelo marrò e nero - Peso gr. 1350.

DATA 1912		INIEZIONI endovenose di Nucleotol Robin	GLOBULI ROSSI	EMOGLOBINA p. %	LEUCO- CITI	FORMOLA LEUCOCITARIA					
MESE e GIORNO	ORA					Polin. anofili p. %	Mono- nucleati p. %	Linfo- citi p. %	Forme di pass. p. %	Eosi- nofili p. %	Baso- fili p. %
2 Maggio		Avanti l'iniezione	5,220,000	100	10,036	55	26	13	3,5	2	0,5
" "	11,35	Iniez. di 1 c.c.									
" "	11,45	—	5,004,086	100	11,982	54	26	14	4	1,5	0,5
" "	11,55	—	5,156,264	99	12,436	54	25	15	4	1,5	0,5
" "	12,05	—	5,198,800	99	12,228	56	26	14	2,5	1	0,5
" "	12,12	—	5,312,746	98	13,864	55	26	13	4	1,5	0,5
" "	12,20	—	Il coniglio viene sacrificato.								

Coniglio F' - Pelo grigio e bianco - Peso gr. 1300.

[illegible]

Coniglio G - Pelo bianco - Peso gr. 1470.

[illegible]

Coniglio *H* - Pelo nero e bianco - Peso gr. 1835.

[illegible]

Coniglio *P* - pelo marrò e nero - peso gr. 2140.

[illegible]

I risultati ottenuti con le iniezioni di Nucléatol Robin, di cui si può avere una fedele idea guardando le tavole precedenti, si allontanano da quelli che finora eravamo adusi a vedere e che costantemente avevamo ottenuti nelle diverse serie di esperimenti. Tutto ciò, confesso, che dapprima mi ha un poco meravigliato, ma la costanza di quasi tutti gli esperimenti, nonché la loro concordanza mi hanno persuaso di essere nel vero. Allora pensai di istituire degli esperimenti allo scopo di vedere il modo di comportarsi degli organi ematopoietici dopo ripetute iniezioni, e fino a quando essi sieno capaci di reazione, e come questa si espliciti, quando sia provocata con forti dosi. Siccome le diverse esperienze, all'uopo praticate, sono riuscite tutte concordanti, così, ne riassumo una sola come tipo.

Coniglio I; pelo marrò; del peso di gr. 1,250; l'esame del sangue, prima delle iniezioni dà: Glob. rossi 5,834,000, Glob. bianchi 8,280, Emoglobina 100 %, Formola leucocitaria: Polin. anofili 52 %, Mononucleati 27,5 %, Linfofoci 15 %, Forme di passaggio 3,5 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0 %.

Il 2 Giugno, alle 10 a. m., pratico la 1^a iniezione endov. di 2 c.c. di Nucléatol Robin; quattro ore dopo, quando la leucocitosi era nel massimo fastigio ho avuto: Glob. rossi 5,739,040, Glob. bianchi 41,826, Emogl. 98 %; 4 Giugno ore 9,35 a. m. 2^a iniezione di 2 c.c., 4 ore dopo l'esame del sangue dà: Glob. rossi 5,911,204, Glob. bianchi 46,236; la formola leucocitaria presenta modificazioni addirittura trascurabili. 6 Giugno ore 9,50: Glob. rossi 5,982,720, Glob. bianchi 15,298, Emoglobina 99 %; alle 10,30 3^a iniezione di 2 c.c. e dopo 4 ore e mezzo l'esame del sangue mostra: Glob. rossi 5,867,826, Glob. bianchi 45,016, mentre la formola leucocitaria è: Polin. anofili 54 %, Mononucleati 27 %, Linfofoci 15 %, Forme di passaggio 1,5 %, Eosinofili 0,5 %, Basofili 0,5 %. Continuo, nello stesso modo le iniezioni a giorni alterni e sempre di 2 c.c. riportando, su per giù, risultati uguali fino alla 10^a iniezione, però noto già, che la reazione non è più come nelle prime iniezioni, ed è inoltre meno duratura; così, p. es.: il 22 Giugno alle 8 a. m. pratico la 11^a iniezione endov. di 2 c.c., alle 12 l'esame del sangue dà: Globuli rossi 5,958,670, Glob. bianchi 27,238, Emoglobina 100 %.

Il 23 Giugno, ore 10, i risultati sono i seguenti: Glob. rossi 5,897,400, Glob. bianchi 12,750, Emoglobina 97 %, la formola leucocitaria è: Polin. anofili 51 %, Mononucleati 28 %, Linfofoci 15 %, Forme di passaggio 4 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %.

La tendenza alla debole reazione va, man mano, accentuandosi con l'insistere nelle iniezioni tanto che il 1^o Luglio, 4 ore dopo la 15^a iniezione di 2 c.c., trovo: Glob. rossi 6,018,000, Glob. bianchi 13,542, Emoglobina 100 %.

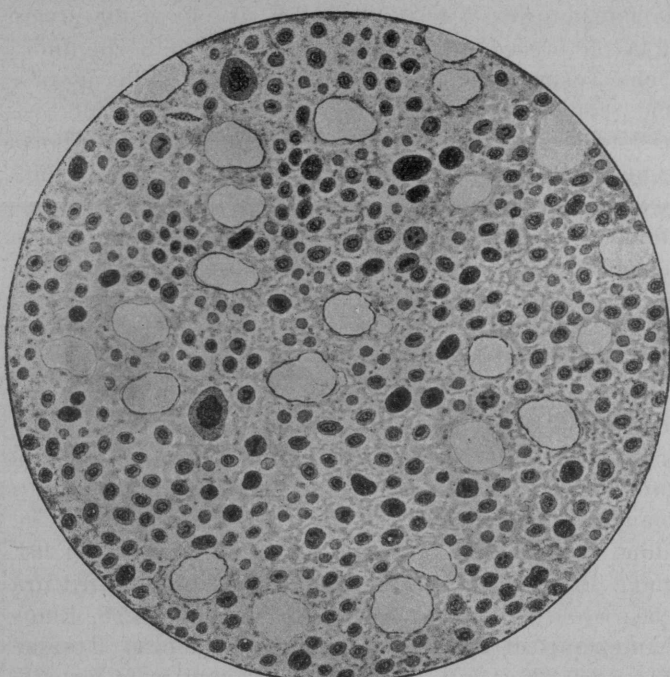
La reazione diventa sempre più fièvre fino a spegnersi; infatti, il mattino del 9 pratico la 19^a iniezione di 2 c.c., dopo le solite 4 ore trovo: Glob. rossi 5.897,500, Glob. bianchi 8,024, Emoglobina 100 %.

In seguito, insistendo nelle iniezioni, comincio a notare, con vera meraviglia, addirittura una leucopenia che diviene man mano più marcata, e così il 13 Luglio, alle 15, avendo alle 11 iniettato per la 21^a volta 2 c.c. di Nucléatol Robin, il risultato è: Glob. rossi 5,229,000, Glob. bianchi 5,674, Emoglobina 98 %.

Nè il giorno dopo il risultato è molto differente: Glob. rossi 4,938,926, Glob. bianchi 6,028, Emoglobina 97 %, formola leucocitaria: Polin. anofili 49 %, Mononucleati 28 %, Linfofoci 18 %, Forme di passaggio 3,5 %, Eosinofili 1 %, Basofili 0,5 %.

E 4 ore dopo la 25^a iniezione, il 21 Luglio, la leucopenia è marcatissima, infatti si ha: Glob. rossi 4,600,000, Glob. bianchi 3,798, Emoglobina 90 %, formola leucocitaria: Polin. anofili 47 %, Mononucleati 28 %, Linfofoci 19,5 %, Forme di passaggio 3 %, Eosinofili 1 %, Basofili 1,5 %.

Alle 14,15 sacrifico il coniglio.



Anati dis

Fig. XIII. - Midollo osseo di coniglio trattato con iniezioni endovenose di Nucléatol Robin e sacrificato 55 m. p. dopo la prima iniezione.

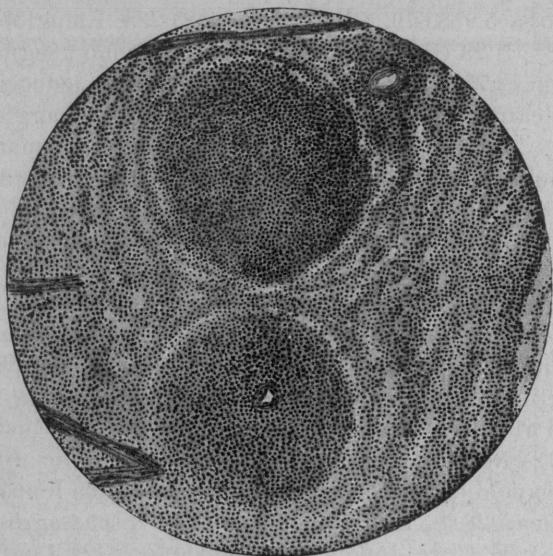
milza del coniglio F., sacrificato 55 minuti dopo la iniezione di 1 c.c. di Nucléatol Robin nella vena auricolare. Certamente, a prima vista, non può sfuggire la ricchezza di tutti gli elementi cellulari, da cui sono costituiti gli organi ematopoietici.

Nel midollo osseo le cellule di grasso sono diminuite di volume in rapporto appunto alla ricchezza degli anzidetti elementi. Nè si scorgono quei fatti che precedentemente abbiamo osservato negli altri esperimenti, in base ai quali potemmo affermare esistere accentuazione dei fenomeni emolitici normali. Giacchè non scorgiamo eccesso di cellule giganti in attiva funzione fagocitaria, nè detrito emoglobinico in proporzione superiore alla norma, o cumuli di pigmento ematico, di cui abbiamo, più o meno, riscontrate le impronte negli organi ematopoietici di conigli sacrificati poco tempo dopo le iniezioni di soluzioni di altre sostanze da noi assoggettate ad esperimento. Invece si rileva il gran numero di elementi emoglobiniferi maturi accanto

Come ho detto innanzi, non riferisco le altre osservazioni, per il fatto che i risultati sono stati, salvo piccole varianti, del tutto simili, e passo a descrivere il *reperto necroscopico*.

Comincio dagli esperimenti precedenti.

Il carattere fondamentale in tutti i conigli sacrificati, a varii intervalli, dopo una, o diverse iniezioni, è l'accentuazione, il risveglio più o meno marcato dell'ematopoiesi, soprattutto nella parte leucocitaria fino dai primi tempi dopo l'iniezione. Infatti, basta dare uno sguardo alle fig. XIII e XIV per convincersi di questa mia affermazione. Esse sono la riproduzione più fedele di tagli di midollo osseo e di



Anati dis

Fig. XIV. - Milza dello stesso coniglio della figura precedente.

ad eritroblasti in via di sviluppo, nonchè in feconda cariocinesi. Non mancano globuli rossi vecchi in ematolisi più o meno avanzata, ma, non pare, sieno in numero superiore alla norma. Quanto agli eritroblasti essi sono quasi tutti normoblasti ma, come ben si vede, non manca qualche microblasta e dei megaloblasti, e questa constatazione verrebbe a confermare quanto affermano Boccardi, Dominici, Schauman, Askanaazy ed altri sulla esistenza di micro e macroblasti nella midolla dell'adulto in contrapposto alla idea di Ehrlich che

nega tale fatto asserendo che il megaloblasta si trovi solo nel periodo fetale.

Gli elementi bianchi non sono, poi, meno numerosi dei rossi, così da per tutto pullulano mielociti e leucociti in tutte le fasi di riproduzione e di sviluppo nonchè maturazione; ad attenta osservazione, si deve anche convenire che le proporzioni tra le varie specie leucocitarie sono, presso a poco mantenute.

Una certa predominanza dei polinucleati, invece, notasi al colmo della reazione leucocitaria; ciò vedesi chiaro nella fig. XV che riproduce un taglio di midollo del coniglio H. Per il resto, tranne una maggiore generale ricchezza di elementi cellulari, il midollo appartenente ai conigli sacrificati al colmo della leucocitosi non lascia rilevare fatti differenti da quelli riscontrati negli animali sacrificati all'inizio. Lo stesso deve dirsi per i conigli sacrificati diversi giorni dopo l'ultima iniezione di Nucléatol Robin.

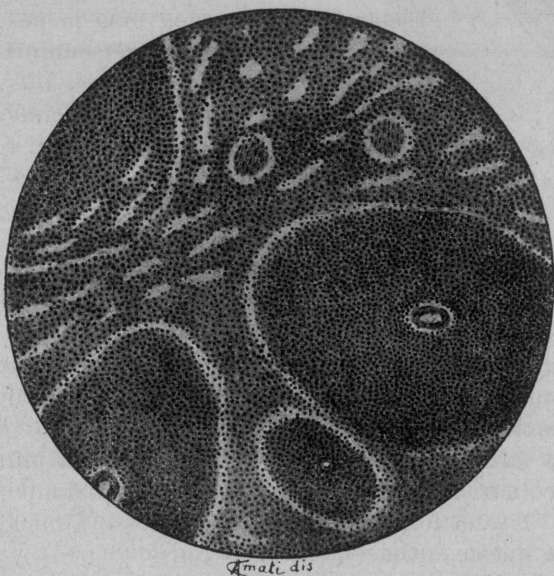
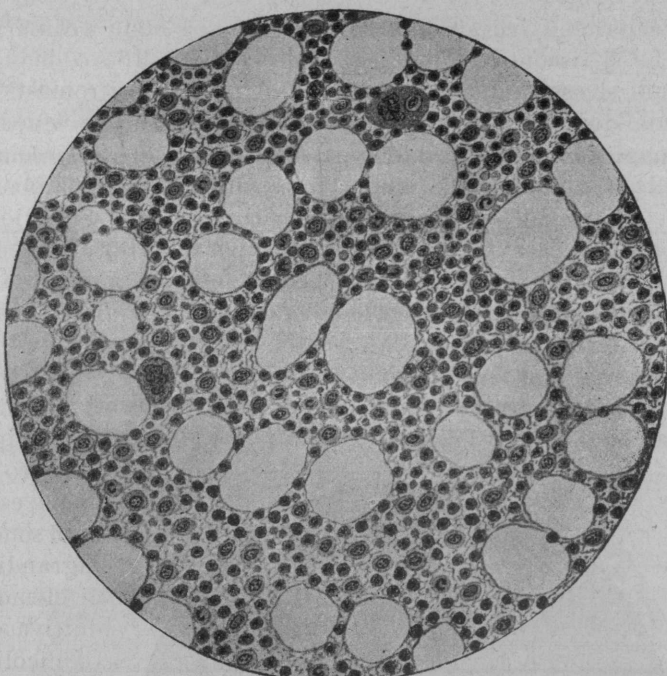


Fig. XVI. - Milza dello stesso coniglio della figura precedente.



Amati dis

Fig. XV. - Midollo osseo di coniglio al colmo della reazione leucocitaria determinata dalle iniezioni di Nucléatol Robin.

È inutile aggiungere che, neanche nei midolli in esame, notansi accenni di emolisi aumentata, ed il megacariocita inglobante, nel suo citoplasma, un leu-

cocita, che vedesi nella fig. XV, rientra nelle ordinarie condizioni di fagocitosi che si riscontrano in ogni midollo osseo. Rilevo, in ultimo, come in tale midollo non si osservano megaloblasti, sibbene gli eritroblasti son quasi tutti normoblasti con qualche microblasta. Numerosi eritrociti e leucociti maturi pullulano nelle maglie midollari pronti a passare nell'ambiente circolatorio periferico.

E passiamo allo studio degli altri organi ematopoietici.

La *milza* dei conigli sacrificati poco dopo l'iniezione, all'aspetto esterno, non presenta caratteri speciali, perchè, per colorito e dimensioni, non si allontana dal normale; al taglio spiccano bene i follicoli malpighiani. I preparati ottenuti per strisciamento, debitamente colorati, non lasciano rilevare niente di straordinario, non forme eritroblastiche o mielocitiche, solo un poco più numerose del normale le forme riproduttive linfocitarie.

I tagli, trattati con i metodi soliti, osservati a medio ingrandimento (fig. XIV), lasciano vedere i follicoli di Malpighi discretamente iperplastici spiccare, precisi

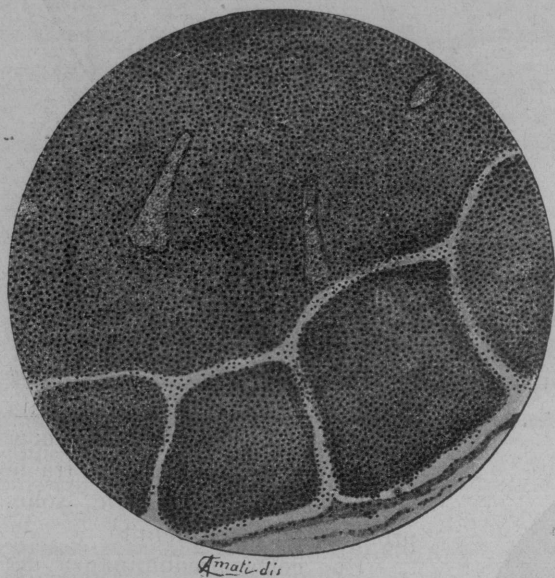


Fig. XVII. - Glandola linfatica dello stesso coniglio della fig. XV.

nei loro contorni, sulla polpa rossa anche essa generosa; dei follicoli alcuni sono a centro chiaro. A maggior ingrandimento si vede la ricchezza di elementi linfocitarii in via riproduttiva o più o meno maturi, di cui i follicoli rigurgitano; alla periferia di questi notansi i soliti macrofagi in numero, forse, un poco superiore del normale. La polpa rossa è anche essa ricca di elementi ematici, e pure qui spiccano figure cariocinetiche linfocitarie e linfociti più o meno maturi, fatto che si desume dallo spostarsi, più o meno, verso la periferia del gran nucleo, dei cumuli di sostanza cromatica che, nel linfocita giovanissimo, trovansi ammassati verso il centro. Leucociti e cruorociti si trovano, in gran numero, pure nella polpa e taluni in

stato di incipiente o più o meno avanzata istolisi, e divengono così preda dei macrofagi, che, nella polpa rossa, sono bene rappresentati, come del resto in ogni milza. Mancano qui le note di accentuata ematolisi con ricco detrito emoglobinico e cumuli di pigmento ematico che, altra volta, abbiamo osservato, e l'aumento lieve della fagocitosi è in rapporto con l'aumentato numero degli elementi sanguigni generati. Non ho potuto riscontrare l'esistenza di mielociti o di eritroblasti o, al massimo, qualcuno molto raro.

La stessa constatazione ho dovuto fare sulla milza dei conigli sacrificati più tardi, o dopo diverse iniezioni, o al colmo della leucocitosi. In tali condizioni i caratteri presentati dalla milza (fig. XVI) sono fondamentalmente gli stessi, l'unica differenza è nel grado più marcato in queste ultime.

Anche nelle *glandole linfatiche* (fig. XVII) osservansi, sebbene meno spiccati, gli stessi fatti notati nella milza, non m'indugero, quindi, più oltre allo scopo di evitare inutili e noiose ripetizioni. Tutti gli altri organi non presentano nulla che sia degno di esser rilevato.

E veniamo, ora, all'importantissimo reperto necroscopico dei conigli sottoposti alle iniezioni di Nucléatol Robin per molto tempo ed a dosi elevate.

Gli strisci di *midollo osseo*, colorati con i metodi soliti, già fanno notare una certa povertà degli elementi cellulari più caratteristici dell'organo ematopoietico per eccellenza, così non si vede la solita abbondanza di eritroblasti e di mielociti, sibbene, sia gli uni che gli altri, sono scarsi, e scarse sono pure le forme mitotiche; delle emazie molte si mostrano più o meno alterate e dei leucociti pare sieno più deficienti i polinucleati anofili. Molto più interessanti sono certamente i tagli di midollo fissato, colorati come d'ordinario (fig. XVIII).

In essi la prima cosa che si osserva, quando vengono studiati a mediocre ingrandimento, è la modificazione della forma di reticolato che siamo soliti di vedere e che è tanto caratteristica. Il midollo, invece, ha un aspetto cavernoso, perchè, allentata la trama trabecolare, onde è costituito il tessuto di sostegno midollare, le varie cellule vescicolari connettivali si sono tra loro messe in comunicazione e ne è sorto un sistema di grandi spazi occupati da una materia amorfa che, negli ordinarii sistemi di colorazione, assume una tinta indecisa tendente però alla acidofilia. Nei setti di separazione vi sono situati, così alla rinfusa, senza più ricordare la disposizione a nodi di rete del midollo normale, i pochi elementi ematici, tra i quali si rilevano rare forme cariocinetiche.

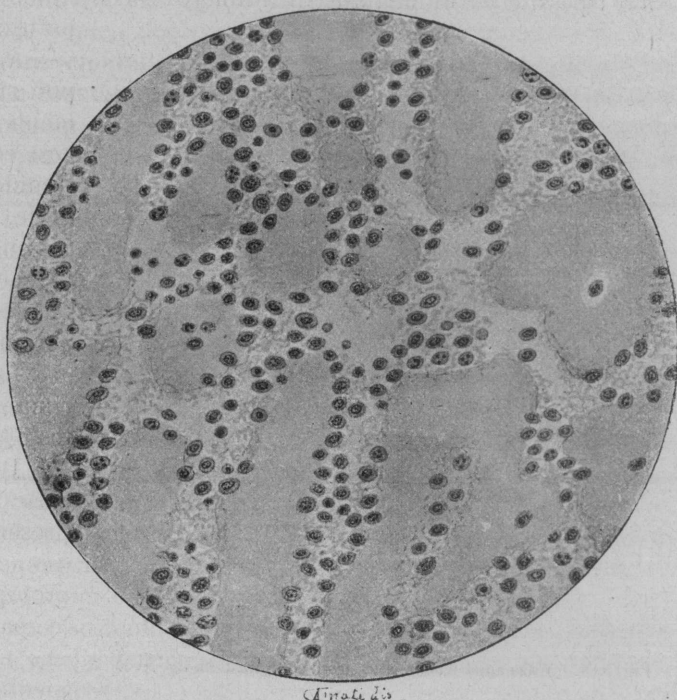


Fig. XVIII. - Midollo osseo di coniglio trattato con dosi elevate di Nucléatol Robin e sacrificato dopo numerose iniez. endov.

Gli eritroblasti vi sono poco numerosi e tra essi i microblasti sono ben rappresentati, i globuli rossi anche sono scarsi di numero. Dei mielociti sono preponderanti gli ortobasofili del Dominici, o mieloblasti del Ferrata, l'elemento primordiale, cioè, in cui si svilupperanno le varie specie di granulazioni per dare luogo, in ultimo, ai polimorfonucleati che qui sono abbastanza scarsi, siano essi anofili od eosinofili. Gli altri leucociti neppure sono numerosi, lo stesso dicasi dei megacariociti; insomma il tessuto midollare di tali conigli si caratterizza dalla grande povertà di tutti, più o meno, gli elementi cellulari, onde è ricco normalmente il principale organo ematopoietico per l'adulto.

Nè meno importanti sono i fatti che si rilevano nella *milza* (fig. XIX).

Già macroscopicamente tutto l'organo si presenta ridotto quasi alla metà del normale, ed al taglio i follicoli non sono riconoscibili, come di solito, pure ad occhio non armato di lente, per il loro colorito grigiastro che risalta sul rosso scuro della polpa splenica. La superficie dell'organo non si presenta liscia, levi-

gata ma leggermente rugosa, così come, sebbene in più marcate proporzioni, io stesso ho potuto constatare in altri miei esperimenti destinati alla preparazione di sieri citotossici per gli organi ematopoietici, nel quale caso notavasi lo stesso fenomeno dovuto a riduzione del parenchima dell'organo, la cui capsula fibrosa diviene, quindi, troppo ampia, ed è costretta a ripiegarsi su sè stessa.

L'esame degli strisci non lascia rilevare fatti molto importanti; non così l'osservazione e lo studio delle sezioni debitamente colorate che, per contrario, è molto ricco di utili insegnamenti. A modico ingrandimento si rileva subito come i più maltrattati sieno i follicoli, i quali sono ridotti di volume ed anche di numero; la polpa rossa, poi, è come omogenea intercalata, qua e là, da addensamenti di linfociti formanti come dei follicoli in miniatura, e di vasi, alcuni dei quali dilatati ed allungati come fenditure. Le gittate connettivali, partenti dalla capsula, sono ispessite ed aumentate di numero e contribuiscono ad accrescere la compattezza dello splene.

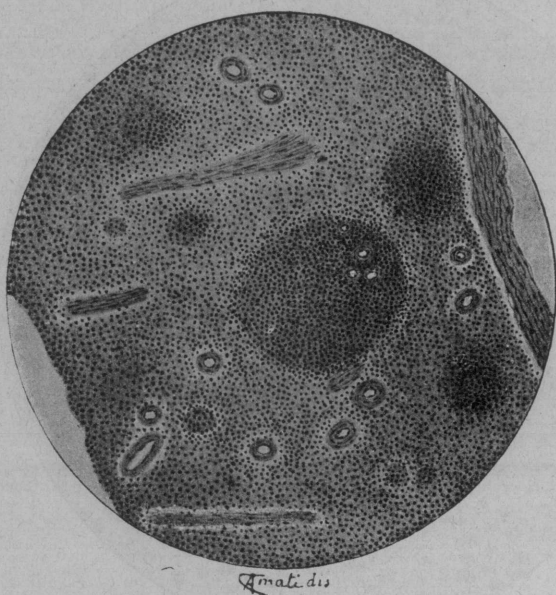


Fig. XIX. - Milza appartenente allo stesso coniglio della fig. XVIII.

A maggiore ingrandimento si può rilevare la scarsità di elementi ematici del tessuto splenico, così come abbiamo visto pure per il midollo osseo, e tale povertà riflette, specialmente, gli elementi granulosi. Non si osservano punto megacariociti ed i fenomeni di fagocitosi non mi sembrano in proporzioni superiori al normale.

Le *glandole linfatiche* fanno rimarcare fatti analoghi a quelli testè descritti per la milza.

Degli altri organi merita speciale menzione il *fegato*, il quale presenta, ad un accurato ed adatto esame istologico, degli accenni di protoplasmolisi; così talune cellule epatiche lasciano rilevare qualche nota di rarefazione con incipiente vacuolizzazione del citoplasma e iniziale picnosi del nucleo; dei leucociti sono accumulati qua e là e, con una certa predilezione, negli spazii porto-biliari; per il resto niente altro d'importante così come, si rileva, anche, in tutti gli altri organi.

*
* *

Ed ora poche parole di commento, perchè ho fretta di concludere. Dicevamo, da principio, che i risultati di quest'ultima serie di esperimenti sono differenti dai precedenti, ed è proprio così. Infatti, in tutte le esperienze abbiamo visto tener dietro ad ogni iniezione una più o meno intensa ipoglobulia e leucopenia, ambedue di diversa durata nei varii casi, a questa prima fase ne abbiamo visto seguire una seconda, in cui, avevasi iperglobulia e leucocitosi, quest'ultima, però, determinantesi sempre in un tempo più breve, tanto da raggiungere, già, importanti proporzioni, quando ancora la cifra delle emazie era minore di quella prima riscontrata nell'animale.

Per contrario, in questa quinta serie di ricerche, eccezionalmente con dosi modeste di Nucléatol, si è riscontrata lieve ipoglobulia e quasi mai leucopenia, tanto che abbiamo sentito il bisogno di praticare l'esame del sangue dopo pochi minuti dall'iniezione, e solo così abbiamo potuto, nel coniglio H, otto minuti dopo l'iniezione, riscontrare una piccola diminuzione di numero dei leucociti, diminuzione che non esiste più già dopo pochi altri minuti, giacchè, trascorsi appena dieci minuti, non l'abbiamo rinvenuta in alcun coniglio; perciò la fase di leucopenia, se esiste, è di brevissima durata e di intensità minima. Potrebbe quasi dirsi che la leucocitosi s'abbia di primo acchito; nè si notano grandi modificazioni nell'equilibrio leucocitario, se se ne tolga una certa tendenza alla polinucleosi, nei primissimi tempi dopo l'iniezione, ed un accenno di mononucleosi più tardi, sempre però in limiti molto ristretti.

L'esame istologico degli organi ematopoietici conferma, in tutto e per tutto, il reperto ematico, mostrando come, negli animali trattati con iniezioni di Nucléatol Robin, non si riscontra ematolisi in proporzioni superiori a quelle che, normalmente, siamo adusati a constatare, invece, fin dai primi tempi, rilevasi una accentuazione di tutte le funzioni ematopoietiche, la quale va man mano crescendo fino a raggiungere l'acme, quando più alti sono i valori ematici riscontrati in vita, specie in rapporto alle forme leucocitarie senza, però, escludere le emazie, le quali, anche, si trovano in aumento, sebbene molto più modesto.

Tali reazioni ematopoietiche si avverano costantemente dopo ogni iniezione di dose modesta di preparato, ma se si spinge la dose fino a raddoppiarla, dopo un certo numero di iniezioni, si avverano dei fatti opposti ed importantissimi, quali un progressivo affievolirsi della reazione fino alla completa estinzione di questa, ed, insistendo ancora, s'abbassa pure la ematopoiesi normale, tanto da aversi una marcata leucopenia con ipoglobulia, cui corrisponde una atrofia degli organi ematopoietici constatabile, con tutta facilità, alla sezione ed all'esame istologico accurato degli stessi.

Insomma, il Nucléatol Robin determina nel coniglio una intensissima leucocitosi, la quale, stando ai reperti ematici e necroscopici, è differente da tutte le altre, pel suo meccanismo genetico, che cercheremo, per quanto è possibile, di indagare, giacchè esso si allontana e, per lo meno a prima vista, sembra contraddire quanto finora abbiamo sostenuto, sia in ordine alla normale funzione ematopoietica, sia riguardo a quelle leucocitosi sperimentali che, precedentemente, sono state oggetto delle nostre ricerche.

Su tutti questi argomenti porteremo, di proposito, la nostra attenzione, ora che impareremo la disamina di tutti gli insegnamenti e di tutte le deduzioni che siamo autorizzati a trarre dalle varie serie di esperienze praticate.

DISCUSSIONE.

In tutte le diverse esperienze eseguite, il primo fatto che, costantemente, abbiamo constatato seguire alle iniezioni è stato la diminuzione del numero dei corpuscoli rossi, solo, nell'ultima serie, ciò non si è avverato, magari, con quella costanza e molto meno con quella intensità, con cui l'abbiamo visto, sempre, determinarsi. Alla ipoglobulia tiene dietro la leucopenia, la quale, però, ha sempre una durata più breve della ipoglobulia.

Tutto ciò noi osservammo, a suo tempo, con i sieri citotossici e con tale evidenza e circondato da tali e concludenti particolari, sui quali certo non possiamo

tornare, che ci sentimmo autorizzati a concludere, come il fatto fondamentale per l'ematopoiesi, la leva nascosta di questa importante funzione è l'ematolisi, in quanto questa mette in libertà la sostanza la quale, mentre è capace di facilitare la morte dell'elemento vecchio, feconda e stimola il giovane citode, nonchè il tessuto staminale. E noi potemmo stabilire qualche cosa di più, e cioè che la genesi degli elementi nuovi è proporzionale, per numero, a quelli emolizzati, in maniera che, se si accentua l'ematolisi necessariamente deve pure svegliarsi l'ematopoiesi, in modo tale che nella fase reattiva si abbia maggior ricchezza di quegli elementi, di cui maggiore strage fu fatta in primo tempo. Una riprova di tutto ciò noi l'abbiamo avuta nella *prima serie* delle ricerche attuali, in cui abbiamo assistito allo svolgimento di fenomeni, grossolanamente, similari a quelli determinatisi in seguito all'uso dei sieri citotossici specifici.

Infatti, le iniezioni endovenose di semplice acqua distillata hanno fatto scendere la cifra delle emazie di oltre due milioni per m. m. c., mentre, nel tempo stesso, determinavasi una leucopenia; l'esame istologico degli organi ematopoietici metteva in vista tutte le note dell'accentuata ematolisi, laddove, passato questo periodo, abbiamo assistito al determinarsi prima di una leucocitosi, in seguito, di una iperglobulia tanto più marcata per quanto più intensa era stata, precedentemente, l'ipoglobulia. E note chiare di ematolisi accentuata abbiamo riscontrato in tutte le altre serie di esperienze, come ce ne fanno fede le tavole degli esami ematici e, soprattutto, lo studio degli organi ematopoietici, da cui sono tratti i disegni, al naturale, annessi alla presente pubblicazione.

Ma, vi ha ancora altro.

Se ci facciamo a studiare da vicino le diverse forme leucocitarie noi vediamo che, nella seconda fase dell'esperimento, aumenta di più quel tipo di leucocita che, in primo tempo, aveva subite maggiori perdite; così p. es., l'eosinofilia, che si osserva con i metalli colloidali, è preceduta da un periodo, in cui, nel sangue circolante, sono scomparsi del tutto gli eosinofili.

Da quanto siamo venuti osservando, resta, ancora una volta, confermato quello che, da un pezzo, andiamo sostenendo in ordine alla importanza che ha l'ematolisi per la ematopoiesi, e come la prima generi le *stimuline* capaci di eccitare gli organi ematopoietici allo svolgimento della loro normale funzione, oppure ad un lavoro più attivo.

Nè ad infirmare questo principio, che, del resto, corrisponde ai postulati fondamentali della vita vale l'ultima serie delle attuali esperienze, nella quale si è avuta una leucocitosi imponente ed una mediocre iperglobulia, senza che avessimo potuto sorprendere una corrispondente e precedente fase distruttiva. Infatti, per quanto avessimo cercato di praticare sollecitamente, dopo la iniezione, l'esame del sangue, ci è stato dato di rilevare, solamente e neanche in tutti i casi, come abbiamo già detto innanzi, una diminuzione meschina del numero delle emazie, ed, anche più raramente, una transitorissima leucopenia. Ora, a mio modo di vedere, questo esperimento piuttosto che distruggere il principio soprastabilito lo conferma, in quanto che mostra come altri fattori entrano in causa a modificare, ritardare, orientare differentemente il fatto primitivo della ematolisi, e su ciò, e specialmente sull'importanza che ha, in quest'ordine d'idee, il sistema endocrino, già abbiamo insistito in altra pubblicazione.

Ad ogni modo, come è vecchio canone che la eccezione non distrugge la regola, così noi cercheremo di spiegare l'eccezione traendo da essa gli ammaestramenti del caso.

E, prima di tutto, occorre notare che le modificazioni ematiche sono reali, per-

chè ad esse corrisponde il reperto necroscopico e nella loro genesi non hanno influito fattori estranei essendoci noi, come di consueto, circondati di tutte le cautele, ed avendo praticato come, del resto, sempre gli esami, quando l'animale era digiuno da parecchio tempo, per evitare le modifiche che il sangue subisce, specialmente nella cifra dei leucociti, durante il periodo della digestione. Eliminata, così, una obiezione facilissima a farsi, veniamo al nodo della questione, la quale, per verità, bisogna convenirne, non è di troppo facile, nè semplice, e, soprattutto, sicura spiegazione.

Certamente dobbiamo affermare che il Nucléatol Robin, a differenza della semplice soluzione di acido nucleinico, pur non riuscendo emolitico per il coniglio, ciò non pertanto, attiva delle reazioni ematiche, cui corrispondono relative modifiche nella costituzione istologica degli organi ematopoietici dell'animale. Dobbiamo, perciò, ammettere che tale sostanza provochi queste modifiche agendo direttamente, o per l'intermediario di qualche altro sistema, sul tessuto ematopoietico. E, cioè, o dobbiamo ritenere che il Nucléatol rappresenti, per il coniglio, uno stimolo affine a quelli che mettonsi in libertà nella ematolisi del sangue di tale animale, oppure dobbiamo credere, che su qualche altro organo o sistema esso spieghi la sua azione, e da questo organo o sistema si diparta lo stimolo che va ad agire, in secondo tempo, sugli organi ematopoietici eccitandoli ad un lavoro attivo e fecondo. E che l'attività spiegata da tali organi non sia lieve si conferma dalle lesioni di esaurimento e di atrofia, che in essi si riscontrano, quando le dosi sono eccessive e prolungate per molto tempo, in modo da obbligarli ad un lavoro superiore alla loro potenzialità media, donde, poi, l'esaurimento prima, la lesione istologica dopo.

Tutto ciò certamente non risolve la questione, se l'azione si espliciti primariamente o secondariamente sugli organi sanguiformatori, allo stato però delle nostre conoscenze non è facile dirlo, possiamo, però, avanzare delle ipotesi più o meno attendibili.

Un punto di appoggio positivo lo abbiamo, ed è la lesione epatica riscontrata nei conigli, diciamo così, intossicati con le dosi eccessive di Nucléatol; tale fatto ci mostra, ancora una volta, i legami che corrono tra fegato ed organi ematopoietici, ad illustrare i quali tanto sta contribuendo la scuola di Castellino; e da altra parte ci dice, che, con tutta probabilità, il fegato deve entrare bene nel dibattito, fornendo, così, ancora una prova alle tante accumulate dal Pirera (1) nelle sue recentissime, belle ricerche sull'importanza dell'azione dal fegato spiegata sull'ematopoiesi nell'adulto. Ed allora noi potremmo supporre, che dal fegato partissero delle *stimuline*, degli *ormoni* più energici, od in dose maggiore dell'ordinario, i quali andassero ad attivare ed a spingere ad un lavoro più proficuo i progenitori degli elementi ematici, là ove è la loro culla abituale.

Tale ipotesi non sarebbe, del resto, molto strana, perchè Pirera, dopo gran numero di ricerche sperimentali e cliniche, viene, appunto, alla conclusione che, normalmente, il fegato agisce sul midollo osseo, mercè *ormoni*, i quali eccitano la funzione ematopoietica e la regolano.

Sarebbero state necessarie nuove esperienze per dare una base più solida alla mia supposizione, ma, oltre alla difficoltà di istituirle, sarei andato troppo lungi dallo scopo modesto, imposto a queste ricerche; non possiamo, però, negare che la presunzione di esser nel vero non è spregevole, come non è trascurabile il fatto, su cui essa si basa.

(1) A. PIRERA. — *Il Tommasi*, 1913.

Gli studii recenti di Bertelli, Falva e Schweeger (1) sul *chimiotropismo* vengono, sempre più, a confortare la mia tesi, in quanto illustrano, ancora una volta, i rapporti intercedenti tra sistema endocrino ed organi ematopoietici, e, certo, da tale sistema non può escludersi il fegato, il quale, invece, da studii antichi e recenti, viene indiziato come avente parte importantissima nella genesi e disciplina di tali secrezioni, il cui studio, oggi, è molto bene avviato, soprattutto mercè i lavori già pubblicati ed in corso di esecuzione nei laboratori della scuola di Patologia della nostra Università.

Insomma, da tutta questa lunga discussione, che siamo andati facendo, sorge chiaro il principio che l'ematolisi resta sempre la base della ematopoiesi, essendo questa d'ordinario proporzionale a quella, però vi è qualche raro caso, in cui, senza o con trascurabile accentuarsi della prima, può la seconda esaltarsi per la entrata in azione di fattori molto attivi specie di origine dal sistema endocrino, l'importanza del quale, in tutte le principali funzioni dell'organismo animale, va, man mano, sempre più affermandosi. Occorrono, per vero, nuovi, ulteriori studii per meglio illustrare questi fatti, ma, certo, tali studii non tarderanno a venire, giacchè le ricerche su questi argomenti recentissimi sono ora, più che mai, in gran numero, e rivestono tutte le attrattive ed il fascino della novità.

Dal lato pratico quello che può ricavarsi da questi dati sperimentali, posto che il Nucléatol Robin è capace, nel coniglio, di dare una leucocitosi imponente, la quale si inizia dopo pochi minuti dalla iniezione senza, per lo meno, rilevabile precedente accentuazione marcata dell'ematolisi, e data la somiglianza degli organi ematopoietici del coniglio con quelli dell'uomo, si è che conviene, in terapia, preferire alla semplice soluzione di nucleinato di soda il Nucléatol Robin.

Giacchè, lo studio dell'intimo determinismo delle leucocitosi, da me sperimentalmente determinate, mentre ne ha illustrata la genesi ne ha dimostrato, in modo inoppugnabile, i pregi e le pecche, in quanto che esso ha messo in luce, con dati rigorosamente scientifici, le cause per cui la leucoterapia non dà sempre, in pratica, tutti quei benefici che il medico si è creduto in dritto di pretendere dallo aumentato numero dei modesti gregarii, ai quali è affidato il servizio di polizia dell'organismo animale.

Infatti, non v'è chi non veda, come deve essere pregiudizievole, alle difese organiche, quel primo periodo, in cui, piuttosto che aumentato, si trova, sensibilmente, ridotto il numero dei difensori, in maniera che il nemico può, senza grande sforzo, conquistare gli spalti migliori, occupare le posizioni più strategiche, donde, difficilmente, riuscirà a scacciarlo il tardo sopraggiungere di bene agguerriti difensori; tale addebito può farsi a tutti i compensi leucoterapici, compreso il semplice nucleinato di sodio.

La sola leucocitosi da Nucléatol Robin è esente da questo inconveniente, come, chiaramente ed in modo indiscentibile, provano gli attuali esperimenti sul coniglio; poichè essa sorge gradualmente, come può constatarsi guardando le tavole riportate innanzi, e va man mano crescendo fino a che, dopo circa tre ore, il numero dei leucociti è triplicato e forse più, avendosi, per tal modo, la leucocitosi più intensa di quante ne abbiamo studiate, senza che gli organi ematopoietici mostrino altro fuori che un più forte lavoro funzionale a tipo fisiologico.

Una conferma di quanto diciamo ci viene fornita dalle ricerche cliniche del Dott. Lopardi Riccardo (2), eseguite nella Clinica Ginecologica dell'illustre Pestalozza.

(1) G. BERTELLI, W. FALVA et O. SCHWEEGER. — Notes sur le Chimiotropisme. *Zeitschr. f. Klin. Med.* Bd. LXXXI, p. 23.

(2) DOTT. LOPARDI RICCARDO. — L'influenza dei derivati dell'acido nucleinico sull'indice leucocitario ed opsonico nella infezione puerperale. *Ginecologia*, Rivista pratica. Anno VII, Firenze, 1911.

Infatti, il Lopardi studiando, comparativamente, il semplice acido nucleinico ed il Nucléatol Robin ha trovato che, mentre il primo *non determina una costante iperleucocitosi, invece, dopo le iniezioni di Nucléatol, si ha sempre aumento del numero dei leucociti del sangue ed aumento duraturo dell'indice opsonico*; inoltre, *lo stato generale delle inferme migliora notevolmente*

Tutto ciò, ora, riesce facile spiegarcelo, perchè, adesso, sappiamo che, mentre l'acido nucleinico o il nucleinato di Sodio, in tanto è agente di iperleucocitosi, per quanto è agente d'emolisi, agente, cioè, di dissoluzione del sangue, laddove il Nucléatol Robin riesce eccitante degli organi ematopoietici o perchè agisce direttamente su di essi, o perchè attiva, da parte del sistema endocrino, una imponente produzione di *stimuline* o di *ormoni* che vanno, poi, ad eccitare gli organi sanguiformatori ad una più attiva funzione.

Intanto, se così stanno le cose, è chiaro che non vale più la pena di ricorrere a dei compensi terapeutici i quali, per produrre la leucocitosi, di cui si vuole trarre profitto, devono, prima, mettere in moto un meccanismo d'azione non sempre innocuo ed incostante, per giunta, nei suoi risultati (Lopardi), quando, per contrario, si ha sotto mano nel Nucléatol Robin un mezzo sicuro, innocuo, costante nei suoi effetti e che non lascia, neanche per un minuto, l'organismo in condizioni di inferiorità in riguardo ai suoi naturali sistemi di difesa organica.

Quindi, in tutte le *infezioni*, a somiglianza di quanto il Lopardi ha fatto nella *febbre puerperale*, il Nucléatol Robin trova la sua indicazione, diciamo così, principe, tanto più, per quanto esso, a differenza degli altri agenti iperleucocitarii, è scevro, dato il suo specialissimo meccanismo d'azione, da ogni molestia consecutiva e per il suo ricco contenuto in fosforo, superiore a tutti gli altri preparati del genere, fa migliorare anche lo stato generale del paziente.

Certamente, però, non si deve ricorrere ad esso molto tardi, quando l'organismo è del tutto esaurito ed incapace di qualunque reazione, in tali contingenze il Nucléatol Robin non può rispondere, così come il siero Behring perde ogni sua efficacia, quando è adoperato troppo tardi, laddove opera dei veri miracoli, se amministrato a tempo debito.

Quindi tutte le infezioni, qualunque sia la loro origine, si beneficeranno del Nucléatol, perchè esso, data la rapida, imponente leucocitosi che determina, cresce, in modo meraviglioso e con un processo nettamente fisiologico, la potenza di uno dei sistemi più importanti di difesa preordinati da madre natura per permettere all'organismo di resistere agli attacchi degli infinitamente piccoli.

Tutto ciò, ripeto ancora una volta, senza che in nessun momento vengano a diminuire di numero i generosi difensori.

L'aumento, poi, dell'indice opsonico, che interviene, in secondo tempo, mette, anche, in maggior valore la tanto benefica leucocitosi.

Tra le malattie infettive merita una speciale menzione la *tuberculosis*, questo, che è il più terribile flagello dell'umanità, fiacca, a preferenza, le giovani esistenze, quando queste, più promettenti, si affacciano alle gioie della vita; ora il Nucléatol Robin, qui, soddisfa ad una doppia indicazione, data la grande defosforazione, alla quale sono esposti i pazienti di questa terribile malattia. Ma nella *tuberculosis* corrisponde, in modo meraviglioso e completo, il Nucléarsitol, nucleofosfato e metilarsinato di sodio, in virtù pure dell'arsenico organico che è stato, con grandissima opportunità, aggiunto al fosforo.

Noi non abbiamo bisogno di ricordare l'importanza che ha sempre avuto l'arsenico nella cura della *tuberculosis* nè fare l'elogio dei moderni preparati arsenicali: sono cose, ormai, troppo ripetute, piuttosto preferiamo accennare al bene

che può produrre il Nucléarsitol in un altro flagello dell'umanità, non meno terribile della tubercolosi, la *sifilide*, cioè. Il mercurio ed il iodo, non ostante le ultime scoperte, che, per un momento, pareva avessero voluto mutar la faccia a tutte le cose, restano sempre i compensi terapeutici più sicuri nella cura della lue; pure, tutti i medici constatano, ogni giorno, a quale scitupio vanno spessissimo soggetti i sifilitici dopo le lunghe cure iodico-mercuriali; ora, in questi casi, il Nucléarsitol Robin non ha rivali, perchè esso, oltre a fornire all'organismo una grande quantità di fosforo, immette, in esso, pure l'arsenico in forma organica, il quale agisce sia sul ricambio materiale sia come antidoto della infezione, contro la quale, già, i Nucleofosfati avranno, per loro conto, suscitata una benefica, attiva leucocitosi.

L'infezione tubercolare, come la lue, hanno sul sangue un'azione deleteria, tanto da dare amendue delle vere cachessie: ora, per tanto ci si può avvantaggiare delle virtù terapeutiche dell'acido nucleinico, in quanto si adoperano i Nucleofosfati (Nucléatol e Nucléarsitol Robin) che non danno emolisi, perchè nessuno, certo, vorrebbe adoperare un rimedio il quale, per lo meno durante un certo tempo della sua azione, verrebbe a congiurare col male contribuendo ad aggravare le già abbastanza precarie condizioni ematiche.

E per la stessa ragione il Nucléatol, come il Nucléarsitol, trova la sua razionale indicazione in tutte le condizioni di *anemia*, sia *primitiva* sia *secondaria*, nelle quali occorre migliorare la crasi sanguigna eccitando gli organi sanguiformatori ad una più attiva genesi di elementi ematici.

Le mie esperienze provano ad evidenza (basta, a tale scopo, dare uno sguardo alle tavole annesse) come, contemporaneamente alla leucocitosi, il Nucléatol Robin attiva una iperglobulia che, in qualche caso, è addirittura imponente, senza però la precedente ipoglobulia, comune a tutti gli altri agenti di iperleucocitosi.

Le anemie consecutive ad infezioni, o le protopatiche non possono non ricavarne enormi beneficii da questa fortunata azione medicamentosa.

A questo punto vorrei richiamare l'attenzione sul reperto ematico e necroscopico dei conigli trattati con dosi eccessive e prolungate di Nucléatol Robin, reperto che mi sembra degno di considerazione, in quanto potrebbe servire, come base, per tentarne l'applicazione nella *leucemia*, a somiglianza del benzolo proposto e sperimentato dal Koranyi di Buda-Pest (1) prima, e, poi, da tanti altri, compreso il Deutsch (2), il quale ha, ultimamente, comunicato all'Accademia di Medicina di Vienna un nuovo caso di leucemia che si è beneficiato dalla cura del benzolo.

Anche il benzolo, secondo afferma il Selling, nel coniglio, a piccole dosi, come abbiamo visto per il Nucléatol, determina una accentuazione dell'ematopoiesi, laddove, a dose più forte, dopo una transitoria leucocitosi, si avrebbe leucopenia ed uno stato di aplasia del midollo osseo, milza ed apparecchio linfatico.

Ora, io penso, che varrebbe la pena di sperimentare, nei leucemici, le forti dosi di Nucléatol Robin che mi parrebbero meno pericolose del benzolo, il quale ha dato, talora, bruciore di stomaco, tracheo-bronchite, vertigini nelle mani stesse del Koranyi. Gli stati leucemici rappresentano delle condizioni morbose gravissime, contro le quali, dolorosamente, tanto poco può la medicina da esser giu-

(1) KORANYI. — L'azione del benzolo sulla leucemia. *Berlin, klin. Woch.*, t. XLIX, N.° 25, 1912, 15 Giugno, p. 1537.

(2) F. DEUTSCH. — Soc. di Med. int. di Vienna. Sed. del 19 Gennaio 1913.

stificato qualunque tentativo terapeutico, il quale, per lo meno, valga, magari temporaneamente, a fermare la marcia trionfale di questo male che non perdona.

Certamente bisognerebbe operare con la massima oculatezza e sorvegliando il leucemico molto da vicino, però non si può sconvenire che, *a priori*, questo mezzo parrebbe dovesse essere meno pericoloso di altri sistemi di cura adottati contro un male tanto terribile.

Miglior fortuna ha, indiscutibilmente, il Nucléatol Robin in tutte le forme di *neurastenia* ed *esaurimento* del sistema nervoso che, ai nostri tempi, sono tanto frequenti data la vita intensa, febbrile che viviamo, di cui ogni giorno vale un anno dei nostri avi.

Tutte le emozioni, tutte le ansie, tutti i dolori, tutte le eccessive fatiche, i *surmenages* fisici e psichici, cui è sottoposto l'uomo moderno, non possono non influire, in modo depressivo, sul sistema nervoso, il quale viene alterato nel suo equilibrio originandosi le varie forme neurasteniche che vanno dai lievi malesseri fino alle più gravi sofferenze, che, molto spesso, sconvolgono la ragione conducendo, financo, al suicidio. Il fosforo, in tutte queste forme nervose, è largamente adoperato da tutti i medici con ottimi risultati, però, quando nel quadro morboso figurano, abbastanza imponenti, sintomi di esaurimento degli organi ematopoietici il Nucléatol e specialmente il Nucléarsitol Robin non ha rivali, giacchè riesce eccitante specifico di tali organi, senza produrre la transitoria fase emolitica che, come abbiamo ripetuto tante volte, osservasi con il semplice acido nucleinico o col nucleinato di sodio. Ma, non solo, in tutti gli stati neurastenici, sibiene in molte altre *malattie dell'asse cerebro-spinale e dei nervi periferici* il Nucléatol ed il Nucléarsitol trovano, per i principii da noi stabiliti, la più logica ed efficace indicazione.

Tra tutte voglio, specialmente, richiamare l'attenzione dei medici pratici sulle *neuralgie*, queste affezioni tanto ribelli, che talora formano la disperazione degli ammalati e dei medici, i quali si affannano, invano, alla ricerca dei mezzi per combatterle: ora, parecchie di queste sofferenze, specie se secondarie a malaria od a diabete, si giovano immensamente dei nucleofosfati, specie in unione al metilarisinato. Così molte *emicranie*, ribelli ad altri mezzi di cura, specie se in rapporto con stati anemici, troveranno nei preparati anzidetti, segnatamente nel Nucléarsitol, un vero rimedio eroico.

Parecchie malattie del ricambio materiale, specie il *diabete* e la *fosfaturia*, questa nuova entità morbosa, da poco, descritta, ed in cui i tessuti hanno tendenza a cedere, il fosforo, il Nucléatol Robin dovrà operare in modo meraviglioso, rifornendo l'organismo di fosforo organico ed eccitando beneficamente l'apparecchio ematopoietico senza ledere, per nulla, i globuli rossi che in questi stati morbosi non sono, certo, in grande abbondanza.

Anzi, per i diabetici, specialmente, sarà indicata la forma in compresse di Nucléatol o di Nucléarsitol senza zucchero, le quali si prestano splendidamente per tali infermi, che da un lato non possono assumere sostanze zuccherine, e dall'altro male si adattano alla terapia ipodermica, data la facile preda che essi rappresentano per i processi suppurativi. I preparati ipodermici Robin sono, però, quelli che meno di ogni altro espongono a questo pericolo, perchè essi sono sterilizzati con la massima cura e mercede la tindallizzazione, sistema, indiscutibilmente, migliore fra tutti gli altri adoperati a tali scopi.

E, per verità, in tutti i conigli trattati con iniezioni endovenose di Nucléatol Robin non abbiamo avuto a lamentare, come abbiamo fatto rilevare a suo tempo, alcun inconveniente.

Il Nucléatol ed il Nucléarsitol Robin iniettabili rappresentano, quindi, senza

dubbio, il modo migliore di somministrazione di tali eroici compensi terapeutici, ma non tutti gli individui si sottomettono con facilità a subire la lieve molestia della puntura, v'è chi si rifiuta ostinatamente, inoltre, quando si tratta di cure lunghe può non convenire la via ipodermica, ed allora la forma granulare (Nucléatol granulare Robin; Nucleofosfati di calce e soda puri zuccherati) riesce comodissima, e, se non avrà tutta l'efficacia del rimedio introdotto per la via endovenosa od ipodermica, pure gioverà certamente, dato il suo meccanismo di azione, molto più dei semplici nucleinati.

Potremmo continuare, ancora per molto tempo, a citare processi e condizioni morbose, in cui il Nucléatol ed il Nucléarsitol Robin trovano l'opportunità di spiegare la loro grande efficacia, così p. es., per dirne ancora qualcuna, quegli esaurimenti consecutivi a processi infettivi, quelle convalescenze stentate che formano come una seconda malattia, ma preferiamo fermarci, non avendo la pretesa di scrivere un capitolo di terapia clinica, ma solo di mostrare il beneficio che si può, in pratica, trarre dai dati sperimentali raccolti, rigorosamente e coscienziosamente sugli animali mercè adatte esperienze che permettono stabilire principi molto importanti che sarebbe impossibile acquisire in modo diretto dall'uomo. Il mio lavoro, infatti, ha dimostrato, in modo inoppugnabile io credo, la causa nascosta, per la quale, spesso, la *leucoterapia* non produce i buoni effetti che da essa si ha il dritto di aspettarsi. È solo il Nucléatol Robin ad essere esente dall'addebito di produrre emolisi, perchè esso mette in moto un meccanismo d'azione diverso da quello di tutti gli altri medicinali iperleucocitarii; tale pregio di questo specialissimo prodotto farmaceutico permette che esso possa adoperarsi in gran numero di condizioni patologiche, in cui non sarebbe prudente tentare l'applicazione del semplice acido nucleinico o nucleinato di sodio.

Da tutto quanto son venuto dicendo e dai risultati sperimentali, io penso, si possono dedurre le seguenti

CONCLUSIONI:

1.° Le attuali ricerche confermano il principio, da me stabilito in precedenti esperienze, dell'importanza dell'ematolisi come eccitante la genesi dei nuovi elementi ematici.

2.° L'acqua distillata semplice, il peptone, i metalli colloidal, l'acido nucleinico, a somiglianza dei sieri emocitotossici, per tanto sono agenti di iperleucocitosi, per quanto sono agenti di *emolisi*.

3.° Il Nucléatol Robin solo è capace di dare una leucocitosi con un meccanismo differente, perchè riesce eccitante diretto degli organi ematopoietici, molto probabilmente, attivando una più energica produzione di *stimuline* od *ormoni* da parte del sistema endocrino e segnatamente da parte del fegato, che i più recenti studii indiziano come avente rapporti molto intimi con gli organi ematopoietici.

4.° Dato questo speciale meccanismo d'azione, il Nucléatol Robin rappresenta il miglior mezzo, finora conosciuto, per attivare una efficace ed innocua *leucoterapia* in numerose condizioni morbose, in cui non sarebbe possibile tentarla con gli altri mezzi, a questo scopo, adoperati in pratica.

Dott. Prof. E. CIARAMELLI.



