



FRANCESCO FULCI



Intorno all' esistenza di un' endocardite da tossine batteriche

Estratto dal "Policlino", (Sezione Medica), anno 1908



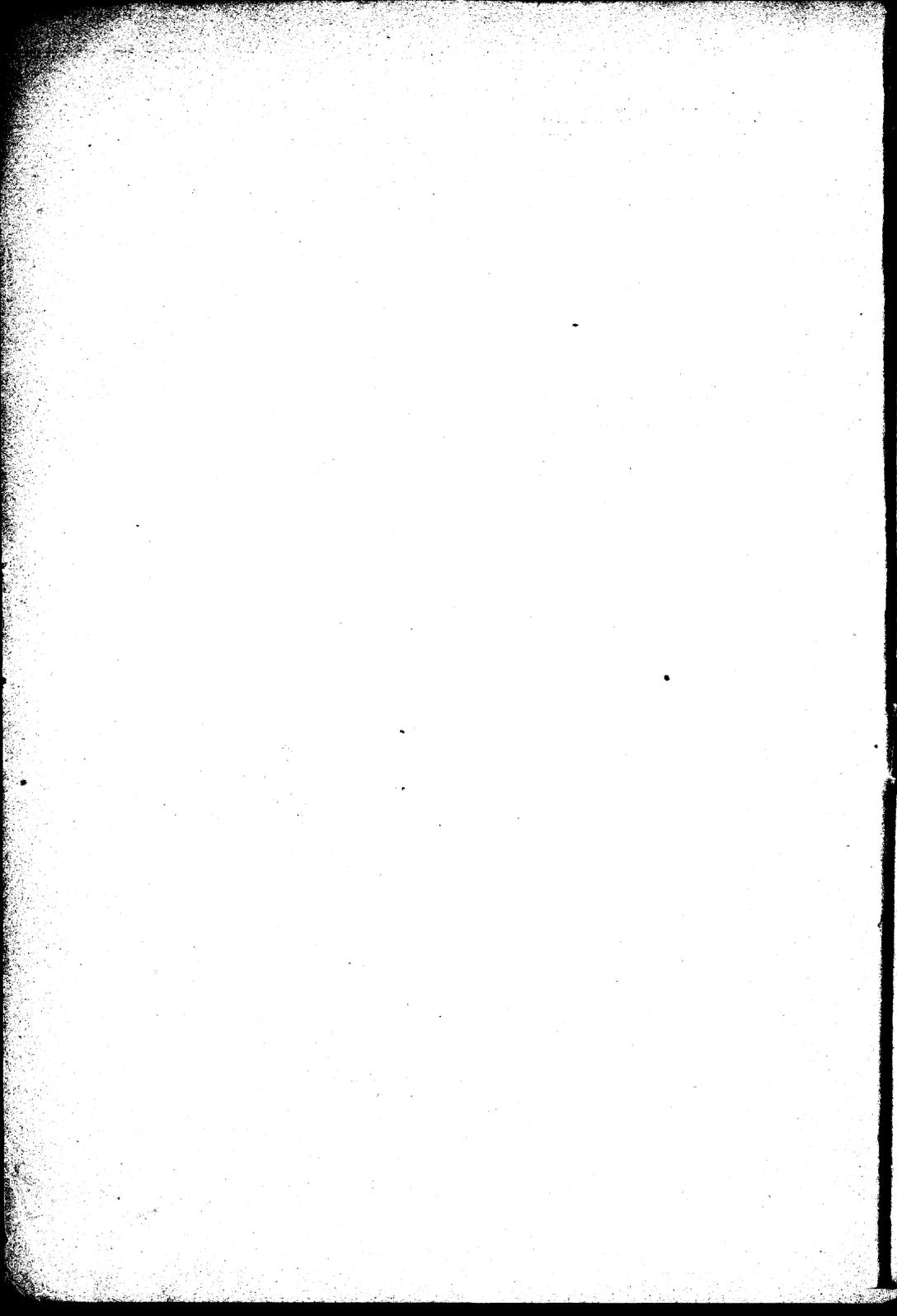
mark.
B
65
/ 4

ROMA - 1908

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE

" IL POLICLINICO " - CORSO UM-

BERTO I, N. 219



DOTT. FRANCESCO FULCI



ma Prof. A. Azari
al Chiar.
con animo veramente grato
e con profonda stima

Fulci

Intorno all' esistenza di un' endo-

cardite da tossine batteriche ❖ ❖

Estratto dal " Policlinico ,, (Sezione Medica), anno 1908 ❖ ❖ ❖ ❖



ROMA - 1908 ❖ ❖ ❖ ❖ ❖

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE

" IL POLICLINICO ,, - CORSO UM-

BERTO I, N. 219 ❖ ❖ ❖ ❖ ❖

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, 1908 — Tipografia Nazionale di G. Bertero e C.



ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Intorno all'esistenza di un'endocardite da tossine batteriche.

Ricerche sperimentali per il dott. FRANCESCO FULCI.

Lo studio dell'infiammazione dell'endocardio era sino alla metà del secolo decimottavo assai poco progredito.

Infatti esistevano soltanto i lavori di Wieuusseuns (1641-1716), Lancisi (1654-1720), Albertini (1672-1733), Morgagni (1681-1771), Sénac (1693-1770) i quali avevano molto contribuito a migliorare le conoscenze dei medici antichi sulla costituzione e funzionalità del cuore, conoscenze così imperfette che avevano sino allora impedito uno studio sufficiente ed esatto delle malattie di esso.

Ma dopo le osservazioni di Corvisart (1), il Kreysig (2) è stato veramente il primo a cui tocca il merito incontestato di aver saputo dimostrare da un materiale sparso l'esistenza di una infiammazione dell'endocardio, richiamando l'attenzione sopra l'importanza di questa sierosa per lo studio delle malattie cardiache.

Ed infatti Laennec stesso (3), che dapprima aveva dubitato della possibilità della flogosi endocardica, finì con il riconoscerla, sebbene la considerasse come una malattia molto rara.

Bouillaud (4), che introdusse nella scienza il nome di « Endocardium » e di « Endocarditis », seppe ben mettere in rilievo la correlazione tra il reumatismo e l'endocardite. Egli però considerò questa non come una complicazione, ma come una localizzazione speciale del reumatismo. All'endocardite « semplice ed infiammatoria » da reumatismo egli opponeva una seconda forma che si riscontra nelle malattie dette tifoidi, putride o settiche; distinte inoltre le forme primitive dalle secondarie; contrariamente al Laennec, notò la frequenza di tali affezioni.

E' dunque Bouilland che sin dal 1835 ha individualizzato l'endocardite, detta più tardi ulcerosa, e non il medico inglese Senhouse Kirkes (5), le cui prime osservazioni datano dal 1853. Del resto, come osserva giustamente l'Huchard, « entrambi si sono ingannati: il primo ammettendo una semplice coincidenza dello stato tifoide con l'endocardite; il secondo facendola dipendere unicamente dal distacco delle connessioni fibrinose nel cuore e dal loro ulteriore mischiarsi nel sangue ».

Nel 1839 il Pigeaux (6) benissimo si esprimeva in questi termini: « Une source non moins abondante et pourtant fort peu exploitée de causes propres à développer l'endocardite est assurément l'altération du sang; c'est peut-être la seule qui agisse certainement ».

Nel 1855 il Rokitanski fu il primo (7) che, studiando le ulcerazioni valvolari nell'endocardite maligna, descrisse delle masse grigiastre formate da granuli, i quali erano contenuti in una sostanza gelatinosa, e non si alteravano nè con gli acidi, nè con gli alcali. Non discusse la natura, nè il significato di essi, ma con si pochi dati definì i caratteri dei microrganismi, senza conoscerli.

Le osservazioni del Rokitanski furono l'anno seguente confermate da Beckmann e Virchow (8), essendosi da questi riconosciuta la presenza di zooglee nelle granulazioni grigiastre, zooglee che poi il Virchow considerò come masse difteriche, le quali esistevano nel sangue, dove, accrescendosi, acquistavano proprietà di impiantarsi sulla superficie interna del cuore ed estendersi.

Il Virchow però (9) sosteneva che l'endocardite fosse una complicazione dell'affezione piemica, mentre alcuni osservatori la consideravano come una conseguenza diretta di essa ed altri la ritenevano, almeno in alcuni casi, causa dello stato generale grave.

Così Friedreich (10), a secondo del decorso clinico, dava delle endocarditi una divisione che ancora oggi si potrebbe accettare. Egli distingueva due gruppi principali: la forma acuta e la cronica e tra queste, come poco importante, l'endocardite con formazione di vegetazioni.

In seguito da Schnitzler (11) fu distinta una forma speciale ed indicata con il nome di « endocardite ulcerosa ». Questa, detta anche piemica, fu messa di fronte alla reumatica.

A Oppolzer (12) si deve la prima denominazione di « endocardite produttiva ».

Intanto una grave quistione si agitava sulla presenza o meno di vasi sanguigni sulle valvole cardiache. Secondo le ricerche del Luschka (13) le valvole semilunari del cuore e le atrio-ventricolari sarebbero ricchissime di vasi sanguigni anche nelle condizioni normali. Ma le osservazioni sue, sebbene accettate da eminenti autori [Bacelli (14), Bamberger (15), Duchek (16), Frerichs (17), Dusch (18), Rosenstein (19), e specialmente dal Köster (20) e dal Krausen (21)], furono contraddette da Kölliker (22), Virchow (23), Joseph Ludwig (24), Langer (25), Coen (26), Darier (27), Manzone (28).

Seguirono i lavori di Charcot e Vulpian (29), Lancereaux (30), Hardy e Bernier (31), Duguet e Hayem (32), Martineaux (33), Simonet (34), Durozier (35), Desnos e Huchard (36), Brouardel (37) e quello importante del Winge (38), che in un caso di « mycosis endocardii », come ancora spesso si chiamava l'endocardite ulcerosa, dimostrò sulle valvole cardiache dei filamenti di funghi, che si trovavano anche in altri focolai embolici.

Successivamente il Virchow (39) in una puerpera con perimetrite, difterite dell'intestino crasso, peritonite, notò sulla valvola mitrale un coagulo di aspetto cotennoso, meravigliandosi della sua rassomiglianza con le masse difteriche. Analoghe formazioni egli descrisse nei canalicoli uriniferi della sostanza piramidale del rene. Benchè non vi avesse riscontrato dei germi, considerò il processo come di natura parassitaria.

Anche in una puerpera Heiberg (40) notò una endocardite ulcerosa e descrisse nelle escrescenze dei germi analoghi a quelli dimostrati dal Winge nel suo caso.

Fece delle esperienze negli animali inoculando delle piccole particelle di escrescenze valvolari nella cavità peritoneale di un coniglio e nella vena dell'orecchio di un altro. Quest'ultimo morì poco dopo l'operazione, mentre il primo rimase sano.

Anche il Winge aveva inoculato piccoli pezzi dei depositi valvolari sotto la cute di un coniglio, senza ottenerne alcun risultato. Più fortunato fu l'Eberth (41), il quale poté dimostrare la natura parassitaria dei casi di endocarditi osservate, iniettando dei piccoli frammenti valvolari nella cornea di un coniglio ed ottenendo cheratite e panoftalmite.

Alla pubblicazione di Heiberg seguì una serie di comunicazioni simili da diversi autori. Si ebbero infatti i lavori di Wedel (42), Larsen (43), Burkart (44), Eisenlohr (45), Maier (46), Lehmann e von Deventer (47), Eichhorst (48), Gerber e Birch-Hirschfeld (49). Anche questi ultimi fecero esperienze sugli animali e in tre conigli, inoculando nella cornea frammenti dei depositi valvolari, poterono osservare cheratiti e panoftalmi.

Ma in questo tempo il Klebs (50) si guadagnava il più grande merito per la più precisa determinazione della natura parassitaria dell'endocardite acuta.

Già sin dal 1875 egli aveva affermato che tutte le forme di endocarditi sono di natura micotica, confermando ciò con la comunicazione di alcuni casi clinici. Ma nel 1877 egli riaffermò questo concetto, riferendo di 27 casi di flogosi endocardiche, studiate da lui e dal suo assistente, nelle quali erano stati costantemente riconosciuti dei germi. Sostenne perciò energicamente una distinzione etiologica (poichè nella forma reumatica aveva riscontrato una specie diversa di germi, che indicò con il nome di « monadine ») ponendo di fronte alle endocarditi reumatiche o monadistiche, le forme settiche. Non ammettendo l'endocardite verrucosa come forma a sè, la considerava o come secondaria ad un'endocardite settica o come uno stadio iniziale di un'endocardite monadistica.

Si era perciò al concetto esatto dell'origine microbica di ogni specie di endocardite acuta e mentre si cercava, come dice il Vitti, di estendere questo concetto dell'infettività anche all'endocardite vegetante, tuttavia la forma ulcerosa fu quella su cui sempre più rivolsero la loro attenzione i singoli osservatori, fra cui allora Cayley (51), Purser (52), Mygim (53).

Però mentre il Klebs sosteneva che i germi giungono sulle valvole cardiache trasportati dal sangue, che circola nel cuore e aderiscono a quelle, facilitati dallo sfregamento dei veli valvolari nell'atto di chiusura degli orifici cardiaci, il Köster, il quale considerava l'endocardite verrucosa come una forma di flogosi acuta a decorso più lento, ma determinata sempre dai cocchi come l'ulcerosa, ammetteva che i germi arrivano alle valvole cardiache per i vasi propri di essi, a guisa di emboli.

Stabilita però la mancanza di vasi nelle valvole normali, resta esclusa la possibilità dell'origine embolica per l'endocardite che si sviluppa su valvole perfettamente sane.

* * *

Se dall'Eberth nel 1872 si era avuta la prova sperimentale del potere infettivo dei germi riscontrati nell'endocardite ulcerosa, inocolandoli nella cornea dei conigli, l'indagine sperimentale, stabilita dal Rosenbach (54) nell'istituto di Cohnheim, contribuì molto a far valutare l'importanza del rapporto etiologico nelle varie forme di flogosi endocardiche, potendosi meglio e intieramente concordare i risultati dell'esperimento con le osservazioni della patologia umana.

Il Rosenbach, lese le valvole aortiche nei conigli con una sonda, introdotta dalla carotide destra, ottenne sperimentalmente il quadro tipico dell'endocardite ulcerosa, quando con la introduzione dello strumento giungevano al cuore i germi patogeni. Egli però distinse questo squisito processo infettivo dai semplici depositi di fibrina, che in qualche caso ottenne sui punti lesi dell'endocardio.

Prima del Rosenbach, insufficienze valvolari sperimentali erano state determinate dal Berker (55), Cohnheim, Klebs (56), ma con diversi intendimenti.

Nel 1879 comparve una comunicazione di Hamburg (57), il quale combatteva l'opinione che tutte le endocarditi fossero di origine micotica e l'anno successivo si ebbe quella del Marchiafava (58), il quale attribuiva indubbiamente ai germi l'insorgere della flogosi endocardica osservata.

Nel 1881 il Litten (59) rigettava la distinzione di endocarditi ulcerose e verrucose per l'esistenza fra di esse di graduali differenze. Riconoscendo nelle ricerche di Köster e Klebs la prova che tutte le endocarditi sono di natura batterica, le considerava come sintomo, come una complicazione della setticoemia, equivalente alle alterazioni dei vari organi. Dal punto di vista etologico distingueva una forma benigna ed una maligna.

Questa classificazione con leggere modifiche fu accettata in seguito anche da Harbitz (60), ma contro di essa si è dichiarato il Mikaelis (61) il quale, partendo dai risultati clinici, osserva che la distinzione di Litten non corrisponde alla realtà, poichè l'endocardite gonorroica, da lui enumerata tra le forme maligne non purulente, può condurre spesso ad accessi metastatici.

Nello stesso anno in cui scriveva il Litten, comparvero i lavori di Overbeck (62), Petrone (63), Netter (64), il quale per il primo stabilì che i microbi esistevano nel sangue degli ammalati durante la vita e che l'endocardite « n'est pas une maladie spéciale, mais une des manifestations de plusieurs états infectieux ».

L'anno successivo il Leyden (65), parlando dell'endocardite nella difterite, la considerava come illusoria. Ma la possibilità di una flogosi dell'endocardio secondaria ad infezione difterica era stata sin dal 1872 affermata da Bouchut (66) e poi da Labadie-Lagrave (67), Howard (68) e recentemente anche da Roosen-Runge (69). La contrastavano però Calandreau-Dufresne (70), Parrot (71) e Beau-Verdeney (72).

Baumgarten (73) intanto pretendeva che nelle endocarditi lo stafilococco piogeno aureo producesse le vegetazioni, lo streptococco piogeno le ulcerazioni. I fatti però analizzati non permettono tale asserzione.

Seguirono i lavori di Smith e Northrop (74), Osler (75), Grancher (76), Marchiava (77), Perret e Rodet (78), Denucé (79), i quali avevano riconosciuti dei cocchi nei casi di flogosi endocardiche considerate.

Fino allora perciò erano stati notati nei prodotti endocarditici dei germi. Ma questi appartenevano ad una sola o a più specie di microbi?

Klebs veramente aveva distinto due specie di cocchi, ma i caratteri morfologici, che ne aveva descritto, erano insufficienti per ammetterle con sicurezza.

La prima comunicazione sui risultati di culture pure in seguito ad endocarditi ulcerose si deve a Weichselbaum, il quale, in un lavoro pubblicato dal Philipowicz sotto la sua guida nel 1885 (80), faceva conoscere che egli in un caso di endocardite ulcerosa aveva potuto coltivare lo stafilococco piogeno aureo e l'albo e lo streptococco piogeno.

Poco dopo si ebbe la comunicazione di un lavoro fatto dal Wissokowitsch (81) nell'Istituto di Orth.

Egli, lese asetticamente le valvole antiche con una sonda introdotta dalla carotide destra, ed assicuratosi che con tale operazione si preparava solo il terreno per lo sviluppo dell'agente micotico, riuscì a determinare una flogosi valvolare iniettando in circolo culture pure di stafilococco piogeno aureo, streptococco piogeno, streptococco di Nicolaier.

Non ledendo precedentemente le valvole, o iniettando germi poco virulenti (micrococco tetrageno, bacillo di Friedländer, ed un altro microbo isolato dal sangue di un coniglio setticoemico) o inoculando germi attivi non in circolo, ma nel polmone, nel connettivo sottocutaneo della radice dell'orecchio, non ottenne

mai sviluppo di endocarditi. Solo in 4 casi, iniettando per la trachea i germi nel polmone, notò piccoli depositi di fibrina sulle valvole lese; vi mancavano però i microbi e i focolai metastatici nei diversi organi. Egli perciò pensò che si trattasse di una semplice trombosi, determinatasi per la paralisi cardiaca. Con il Rosembach egli distinse nelle endocarditi i casi in cui si tratta di semplici depositi di fibrina e non si può riscontrare all'intorno alcuna traccia di reazione del tessuto valvolare, da quelle forme in cui si hanno depositi di fibrina, ma questa è infiltrata da cellule rotonde e fusiformi, esiste la energica reazione del tessuto circostante, si presenta il quadro completo dell'organizzazione del trombo.

Egli non escludeva che tutte le endocarditi sono di origine micotica, ma sosteneva che le diverse forme di esse sono dovute a diverse specie di microbi.

Le esperienze del Wissokowitsch furono confermate dal Weichselbaum (82), il quale nello stesso anno faceva conoscere che egli in tre casi aveva potuto coltivare dai prodotti di endocarditi ulcerose lo stafilocco piogeno aureo ed in un quarto di endocardite verrucosa lo streptococco piogeno, e che iniettati questi germi nel sangue dei conigli, dopo la lesione delle valvole cardiache, era riuscito a determinare la flogosi dell'endocardio.

Lo stesso anno Cornil e Babes (83) riconoscevano dei diplococchi, perfettamente simili a quelli della polmonite, in casi di endocarditi ulcerose e l'anno successivo il Ribbert (84) richiamava l'attenzione sul fatto di essere riuscito a produrre nei conigli una vera endocardite acutissima con l'introduzione venosa di colture pure di stafilocco piogeno aureo senza avere, a differenza dei precedenti sperimentatori, determinate lesioni traumatiche sulle valvole cardiache.

Egli però iniettava in una delle vene dell'orecchio dei conigli delle miscele acquose di stafilococco piogeno aureo, cresciuto su patata, avendo cura di lasciare sospesi nel liquido dei piccolissimi frammenti del terreno nutritizio, che funzionavano da emboli. Con ciò egli otteneva una predisposizione locale per l'accrescimento dei germi, sia ammettendo che le particelle di patata abbiano reso più facile ai germi l'attacco su certi punti dell'endocardio o che per gli emboli si siano prodotte alterazioni locali di circolazione e di nutrizione, che abbiano diminuito quell'indice di resistenza dei tessuti, a cui Orth (85) ed anche il Martinotti (86) danno importanza per lo sviluppo dell'endocardite.

Del resto che gli emboli soli siano capaci di determinare una predisposizione locale, viene confermato dal fatto che i focolai metastatici, osservati più volte nei reni, milza, intestino, fegato, cervello sono dovuti non già a predisposizioni locali, determinate da noi sperimentalmente, ma al trasporto degli emboli dalla affezione primitiva.

Poco dopo le esperienze del Ribbert, il Bonome (87) iniettava nella vena giugulare di conigli sanissimi una cultura pura di stafilocco piogeno aureo o di albo insieme con emboli finissimi di midollo di sambuco precedentemente sterilizzato, ottenendo l'infiammazione dell'endocardio e talora anche del miocardio.

La sola iniezione intravenosa di emboli della stessa natura sterili o quella di semplici miscele acquose di stafilococchi non determinarono mai fenomeni flogistici a carico dell'endocardio.

Senger (88), scrivendo anche nel 1886, ricordava di aver visto in un'endocardite verrucosa, così nei depositi di fibrina, come nei tessuti delle valvole, dei cocci con capsule colorate e non colorate. Fece delle ricerche culturali ed ottenne gli stessi germi specifici della polmonite. Quindi all'esame microscopico di valvole colpite da endocardite verrucosa, sopravvenuta nel corso di un'infezione tifosa, riscontrò una notevole quantità di streptococchi e, poichè egli li riconobbe anche in una ghiandola mesenterica così considerò le ulcere tifose dell'intestino come la porta d'ingresso degli streptococchi.

Non mi intrattengo molto dei lavori di Bramwell, (89) Letulle (90), Lancereaux (91), Ledoux e Lebard (92), i quali dimostrarono dei germi nei casi di endocarditi osservate. Ricordo però la pubblicazione del Netter (93), come una delle più importanti comparse nel 1886.

Il Netter con ricerche cliniche e batteriologiche si occupò a lungo dell'endocardite pneumonica.

Veramente la possibilità di sviluppo di una complicazione endocarditica in conseguenza di un processo pneumonico era già stata notata da parecchi autori sin dal 1835 e specialmente da Bouillaud e Legroux (94). Più tardi nell'epoca batteriologica, Heschl (95) aveva riferito cinque osservazioni di endocarditi ulcerose dopo la polmonite, ma non aveva detto, come prima di lui non aveva fatto il Bouillaud, nè dopo di lui il Biach (96), il meccanismo con cui si produce la flogosi endocardica.

Erano seguite le pubblicazioni di Osler (97), Gulliver (98), Barth (99), Bozzolo (100), Colomiatti (101), Roustan (102), i quali avevano descritto dei germi molto simili al diplococco pneumonico nelle vegetazioni endocarditiche. Ma sin allora mancava un lavoro di insieme; la relazione con la polmonite era supposta, ma non provata; non si era tentato di osservare se questa endocardite anatomicamente e clinicamente fosse diversa dalle altre forme infettive.

Con il lavoro del Netter si stabiliva quindi nettamente l'esistenza di una flogosi endocardica, che accompagna o si sviluppa dopo una pleuro-polmonite fibrinosa e che dipende dalla localizzazione secondaria del diplococco specifico sull'endocardio.

Il Netter fece anche degli esperimenti ledendo le valvole cardiache degli animali secondo il metodo di Rosenbach e quindi iniettando il dì seguente o lo stesso giorno dell'operazione un liquido carico di pneumococchi (escreato pneumonico umano, essudato di una pleurite concomitante, culture pure del germe, o finalmente 25 centgr. della sua stessa saliva, poichè Fränkel (103), aveva stabilita l'identità del suo pneumococco con un microbo che si riscontra nella saliva umana). L'iniezione veniva fatta tanto nei polmoni, che nella ple-

ura o nel tessuto cellulare sottocutaneo. Gli animali morivano con le alterazioni classiche della infezione pneumonica, ma presentavano talora un'endocardite valvolare.

Nello stesso anno Netter e Martha (104), osservavano in un caso di endocardite, complicata a suppurazione della cistifellea, dei bacilli corti che non coltivarono e Lancereaux e Besançon (105) descrivevano tre casi di polmonite, che erano complicati alcuni con l'endocardite, altri con questa e la meningite. In due di questi casi riscontrarono i pneumococchi sui prodotti endocarditici. Non fecero però l'esame batteriologico culturale.

L'anno seguente il Prudden (106) giungeva sperimentalmente agli stessi risultati del Wissokowitsch, ledendo le valvole cardiache mediante l'iniezione endovenosa di Ag N O_3 o di soda caustica e infettandole poi con lo stafilococco piogeno aureo. Il solo stimolo chimico determinava tutt'al più dei depositi trombotici insignificanti.

Contemporaneamente Fränkel e Sängler (107) riuscivano a coltivare anche da endocarditi verrucose non solo degli stafilococchi, ma anche il bacillo piogeno fetido di Passet, un bacillo immobile, fetido e non patogeno, un cocco giallo non fluidificante ed un altro bianco. Non riscontrarono mai dei germi specifici. Per l'inoculazioni negli animali (conigli e sorci), seguirono il sistema di Ribbert e quello di Rosenbach con risultati positivi.

Considerarono quindi sì l'endocardite verrucosa che l'ulcerosa come una pura malattia infettiva, ammettendo che la sola forma di endocardite ateromatosa non fosse di origine micotica.

Stern e Hirschler intanto (108) confermavano con le loro esperienze ancora una volta i risultati del Wissokowitsch e riscontravano dei germi nei casi di endocarditi ulcerose, così come Girode (109) e Meyer (110), Ziegler (111) e Birsch-Hirschfeld (112), mentre Vinay (113) e Steinberg (114) riuscivano a coltivare da forme verrucose il primo lo stafilococco piogeno aureo, il secondo lo streptococco.

Ancora nel 1887 il Weichselbaum (115) facendo esperimenti negli animali (cani e conigli) con i germi da lui isolati in focolai endocarditici (lo stafilococco piogeno aureo, un bacillo speciale, che chiamò « *diplobacillus brevis endocarditis* » un cocco speciale che denominò « *micrococcus conglomeratus* ») ottenne risultati positivi.

Avendo notato che anche nelle forme ulcerose non gli era stato talora possibile riconoscere dei germi, senza che con ciò si potesse essere autorizzati all'ipotesi dell'esclusione della natura parassitaria della malattia, ritenne che il reperto batteriologico negativo nei casi di endocardite verrucosa non dovesse ritenersi come una prova dell'origine non micotica dell'affezione.

Pochi mesi dopo si ebbero le esperienze del Dreschfeld (116), che determinò nei conigli un'endocardite con uno streptococco, isolato da vegetazioni valvo-

lari e che considerava come specifico della malattia e l'anno successivo quelle di Tizzoni e Mircoli (117).

Questi autori sostennero di essere riusciti a determinare negli animali, senza speciali artifici, forme di pericarditi, endocarditi, miocarditi con la sola iniezione di streptococco, che, passato il circolo, dispiegava un'azione elettiva sul cuore.

Simile vanto del resto, di produzione di endocarditi senza precedente lesione valvolare, quasi contemporaneamente al Tizzoni e Mircoli si sono dato il Gilbert e Lion (118), l'anno successivo Perret e Rodet (119) e due anni dopo il Vailard (120). Anche Popoff (121) pare che sia riuscito a infettare l'endocardio, iniettando nella giugulare dei conigli, senza ledere precedentemente le valvole cardiache, un microbo che aveva isolato dal sangue di un individuo e che riteneva specifico del reumatismo articolare.

Ziegler intanto (122), considerava la questione da un altro punto di vista. Egli richiamò l'attenzione sopra un fatto, notato già dal Rosenbach (123), che cioè sulle valvole cardiache si riscontrano spesso dei depositi che rassomigliano molto a quelli dell'endocardite verrucosa, ma che non hanno niente di comune con le infiammazioni batteriche. Essi si formerebbero non in seguito a flogosi, per influenza di germi, ma per disturbi circolatori ed alterazioni speciali dell'endocardio. In tali casi sulle valvole non si possono riconoscere dei germi.

Ziegler li chiamò « trombosi marantiche », denominazione questa che a Königer pare molto discutibile.

Egli definiva l'endocardite come un processo infiammatorio che si sviluppa per influenza di agenti infiammatori, penetrati nel circolo sanguigno.

Il Tavel (124) continuò le osservazioni dello Ziegler.

Nel 1889 comparve l'interessante lavoro di Weichselbaum (125), il quale con l'aiuto di 29 forme cliniche sostenne l'origine batterica di tutte le flogosi acute dell'endocardio. Riscontrò infatti tanto nelle forme ulcerose che nelle verrucose dei germi (il diplococco della polmonite, lo streptococco piogeno, lo stafilococco piogeno aureo, il bacillus endocarditis griseus, il micrococcus endocarditis rugatus, il micrococcus endocarditis capsulatus ed un bacillo non coltivabile). Giustamente quindi secondo la sua affermazione, unica è la infiammazione valvolare: la micotica, e di tale idea si mostrò così convinto da sostenere che la denominazione di verrucosa non debba esprimere altro che la designazione del reperto macroscopico.

Si era perciò ancora una volta ritornati al concetto dell'unità etiologica delle varie forme di endocarditi acute.

Nell'anno successivo si ebbe il lavoro di Osler (126), che in 39 casi di endocarditi in soggetti tubercolari non aveva mai riconosciuto nè la struttura del tubercolo, nè i germi specifici. Questi veramente erano stati dimostrati da Cornil (127), Kundrat (128), Keller (129), e quindi riconosciuti anche da Birsch-Herschfeld (130), Listz (131), Cantillo (132), Lion (133), Londe e Petit (134), Courmont

(135), Leyden (136), Etienne (137). I risultati però negativi di Teissier (138), Biondi (139), Hanot (140), fecero diminuire notevolmente l'importanza delle precedenti affermazioni positive.

Quasi contemporaneamente all'Osler, il Vitti (141) faceva conoscere i risultati delle sue esperienze, per le quali si era servito di germi patogeni, isolati dai casi di endocarditi osservate (bacillo fetido, stafilococco piogeno aureo, diplococco, stafilococco grigio raggiato, bacillo del tifo). Ottenne, salvo differenze di grado, la flogosi dell'endocardio ledendo le valvole o meccanicamente secondo i precetti del Rosenbach o chimicamente con potassa caustica al 10 % e infettandole poi con i germi indicati, iniettati in circolo. Ricordando che talora la formazione di vegetazioni sull'endocardio segue alla iniezione intravenosa di microbi, patogeni, ammise, con il Weichselbaum, la genesi parassitaria tanto per l'endocardite ulcerosa, che per la verrucosa, spiegando la mancanza di germi in alcune forme verrucose o, come Fränkel e Sängler, con la morte precoce dei microrganismi stessi o con un errore di diagnosi anatomica, potendosi confondere l'endocardite verrucosa con la trombosi valvolare marantica di Ziegler.

Seguirono pubblicazioni di poca importanza: quelle di Lion (142) del 1890, di Fränzel (143), Leyden (144), Dimoff (145), Tiroloux e Rosental (146), nella maggior parte delle quali è trattato l'argomento dal punto di vista clinico. Nel 1892 il Bignami (147) comunicava cinque osservazioni di endocarditi ulcerose e polipose coincidenti con polmoniti non risolte e talora con meningiti emboliche. Nei focolai endocarditici trovò il diplococco pneumonico.

L'anno successivo anche il Leube (148) ammetteva che tutte le forme di endocarditi acute sono di origine batterica, potendosi spiegare la mancanza di germi in alcuni casi o perchè di alcune malattie (scarlattina, morbillo, peliosi reumatica, correa, poliartrite reumatica), nelle quali si sviluppa talora l'endocardite, i microbi non sono noti, o perchè questi possono scomparire dai focolai flogistici una volta iniziatosi il processo di organizzazione.

Lavori intanto e discussioni vivaci sorgevano sull'esistenza o meno di una endocardite prodotta direttamente dal gonococco. Tale entità morbosa che era stata ricordata vagamente sin dalla metà del secolo scorso da Trousseau, Ricord, Brandes e dimostrata da Glubinski nel 1869 e da Schedler nel 1880, veniva definitivamente ammessa dal Leyden (149) nel 1893, dal Winterberg, dal Councilmann e, sebbene negata da Weichselbaum, Wilms (150) e più tardi da Keller, Dauber, Dörst, era confermata dalle ricerche batteriologiche del Mikaelis (151-152), da quelle successive del Thayer e Alumer (153), del Thayer e Lazear (154), dalle esperienze del Lenhartz (155), dagli studi del Wassermann e del Caccini, dalla recente pubblicazione del Loeb (182) e da quella dell'Ugolini (156), cosicchè nessun dubbio pare possa oggi sollevarsi sulla esistenza di una vera flogosi endocardica, causata dal gonococco di Neisser.

Nel 1893 il Durante (157) richiamava l'attenzione sopra un'endocardite

pneumonica manifestatasi in un individuo affetto non da polmonite lobare ma da broncopolmonite e l'anno successivo il Dessy (158) ammetteva che tutte le forme di endocarditi sono di origine micotica; che non esiste, contrariamente alle affermazioni di Weichselbaum, Wissokowitsch, Birsch-Hirschfeld, relazione alcuna tra la forma morbosa e la specie micotica che l'ha determinata; che alcune alterazioni dell'endocardio possono simulare le apparenze di una endocardite, difatti in un caso di « trombosi marantica » notato quattro anni dopo, non riscontrò germi (159), mentre questi furono dimostrati negli altri casi studiati.

Nel 1895 comparvero il lavoro importante sulle endocarditi acute del Martha (160) e quello istologico del Werraguth (161), il quale giungeva al risultato che trombosi e ispessimento connettivale spesso sono riuniti insieme.

Due anni dopo il Kerchensteiner (162), dichiarandosi per la specificità della forma anatomica dell'endocardite pneumonica, ne segnava i caratteri, che in parte corrispondono a quelli che sono stati ammessi anche dal Kaufmann (163), il quale cita un caso di sua osservazione, comunicato dal Wandel (164).

L'Henke però (165), fondandosi su osservazioni personali, non confermò i dati del Kerchensteiner, sostenendo che l'endocardite da pneumococco non si differenzia dalle altre forme.

Dopo le osservazioni di Achalmé (166), le esperienze di Mikaelis e Blum (167), gli studi di Lee (168), che sostenne il concetto dell'unità etiologica delle varie forme di flogosi endocardiche, nuove idee comparirono sull'etiologia dell'endocardite con il lavoro di Harbitz (169). Questi distinse le endocarditi in infettive e non infettive. Considerò come non infettive quelle forme di cui non è ancora conosciuto il virus specifico, pur ammettendo che sia questione ancora da risolversi se nei casi di assenza di germi si dovesse ricercare uno o più agenti infettivi e se si potesse pensare che i depositi trombotici e la proliferazione del connettivo sulle valvole si fossero avuti come « conseguenze di un'influenza chimica per il ricambio materiale alterato ».

E' questo veramente il primo accenno alla possibilità di flogosi dell'endocardio in seguito a processi di autointossicazione, accenno però enunciato a mo' di ipotesi e con le dovute riserve.

L'ipotesi dell'Harbitz fu per qualche tempo trascurata, insieme con gli studi sull'etiologia di sì importante affezione cardiaca.

Solo nel 1901 il Bartel (170) cominciò giustamente a dubitare che le sole tossine potessero determinare le vegetazioni endocarditiche. Egli riteneva di dovere considerare queste come la conseguenza di disturbi circolatori e perciò, con Ziegler, come trombosi marantiche.

Concludeva quindi che anche l'endocardite verrucosa è di origine micotica, e, potendosi avere con la organizzazione connettivale la morte dei germi, questi non sono più dimostrabili nelle vecchie efflorescenze.

Si ebbero in seguito gli studi di Ziegler (171), Litten (172), Kaufmann (173),

Neumann (174) il quale ricondusse la genesi delle efflorescenze verrucose ad una degenerazione fibrinoide del connettivo endocardico, facendole così intieramente corrispondere a quelle che egli aveva descritto nella formazione di pseudo membrane fibrinose sulle sierose (175). La degenerazione fibrinoide, secondo Neumann, è una speciale ed estesa trasformazione del connettivo, che si verifica in molte infiammazioni e per la quale esso diventa simile ad una massa fibrosa e ne acquista anche le reazioni chimiche.

Seguirono le pubblicazioni di Schlaghenhauser (176) che riconosceva il bacillo dell'influenza in un caso di endocardite verrucosa delle valvole aortiche, quelle di Gorges (177), Klotz (178), Litten (179), Touché (180), Huchard (181), Loeb (182), Libmain (183), Tarozzi (184), Miller (185), Warfield (186), Lesieur (187), Widal e Lemierre (188) Braillon e Tousset (189) e quella importantissima di Königer (190).

L'opera di Königer dimostra come la conoscenza esatta della struttura istologica delle efflorescenze endocarditiche possa fornire ottimi dati per l'interpretazione del carattere e della gravità dell'affezione, per l'indagine dell'etiologia e della patogenesi esatta di essa.

Egli distingue le endocarditi acute in due gruppi principali: la forma semplice e la micotica. La prima corrisponderebbe alla maggioranza di quei casi che sono stati considerati come forme verrucose. Il principio di essa sarebbe segnato da una necrosi dell'endotelio, su cui si formerebbe un deposito di fibrina dal sangue. Al disotto di essa una neoformazione del connettivo sottoendoteliale di maggiore o minore estensione dimostrerebbe la tendenza del trombo ad organizzarsi.

La reazione del tessuto può in alcuni casi avvenire con emigrazione leucocitaria ed essudazione fibrinosa dai vasi della base della valvola.

Il processo è da Königer considerato non come un fatto flogistico, ma ~~subst~~ ^{subst} ~~tivo~~ ^{tivo}, che arriva tosto ad un arresto. Le alterazioni degenerative talora riguardano solo l'endotelio, talora anche lo strato più vicino dell'endocardio; rimangono però circoscritte; manca in esse la capacità della progressione.

Tali alterazioni sono probalmente di origine tossica, come del resto avevano già creduto Hanot (191) e Litten (192); ma il Königer stesso osserva che non si può completamente escludere che anche qui si possa trattare di « una rapida influenza batterica ».

Gli studi clinici sull'endocardite intanto proseguirono e Lenhartz (193-194), Couton (195), Dubé (196), Lumsden e Wertenbaker (197), Luginger (198), Reye (199), Elsner (200), Sicard (201), Lortel, Jacob e Sabareanu (202), Müller (203), Duchworth (204), Edsall e Robertson (205) pubblicarono le loro interessanti osservazioni.

Nel 1904 comparirono negli archivi di Lubarsch gli studi importantissimi del Thorel (206), mentre il Prochazki (207) con le sue esperienze dimostrava chiaramente che le tossine batteriche sono capaci soltanto di determinare nelle

cellule endoteliali dell'endocardio una predisposizione alla infiammazione, la quale poi si verificava per i microbi, che iniettava nel sangue. Questa ipotesi del resto era stata emessa dal Leube, ma non era stata accettata.

Nell'anno successivo si ebbero gli studi clinici interessanti dell'Hunter e William (208), Fabris (209), Colemann (210), Livingstone (211), Weichselbaum e Glion (212), Ribbert (213), Scabert (214), Buxbaum (215), Horder e Scofield (216), Spencer (217) e infine il lavoro del De-Vecchi, il quale sostenne di essere giunto in alcuni casi a determinare sperimentalmente nei conigli l'endocardite con la iniezione di sole tossine batteriche (218).

Egli, essendosi assicurato che la sola iniezione di corpi introdotti in circolo (polvere di midollo di sambuco, polvere di carbone) non era capace di determinare fenomeni infiammatori o reattivi del tessuto sottoendocardico delle valvole, ma solo delle piccole aree di sfaldamento endoteliale in corrispondenza quali si era formato un piccolo ammasso di fibrina, in cui talora erano inclusi i frammenti di carbone o di sambuco iniettati, riuscì ad ottenere fenomeni necrotici, infiammatori e reattivi gravi, unendo alle polveri di carbone o di sambuco anzidette la tossina stafilococcica o streptococcica, o tifica, o colibacillare o difterica ed iniettandole nella vena marginale dell'orecchio dei conigli. Questi morivano nel maggior numero dei casi spontaneamente dopo 24, 36, 48 ore mostrando anche macroscopicamente dei piccoli noduli, bianchicci o rossastri, su cui si osservavano piccole escrescenze fibrinose, sia sulla tricuspide che sulla mitrale o sull'endocardio parietale specie del ventricolo sinistro.

Stando alle affermazioni dell'autore, nessun dubbio dovrebbe levarsi sulla natura flogistica delle lesioni riscontrate e sulla assoluta sterilità delle tossine iniettate. Egli infatti agiva con tutte le cautele dell'asepsi e dell'antisepsi ed aggiungeva ai veleni iniettati del formolo, che assicura la perfetta sterilità del filtrato. Inoltre sempre negativa gli riuscì la ricerca dei germi dal sangue del cuore dei conigli adoperati.

Ottenne però in molti casi dei veri reperti negativi o semplici lesioni meccaniche delle valvole, simili a quelle riscontrate nelle prime esperienze di controllo: insuccessi però che egli crede di dovere attribuire alla poca tossicità della tossina adoperata.

In altri casi invece notò delle grosse cellule a protoplasma granuloso, a contorni irregolari, contenenti vari nuclei vescicolari e inclusi nel protoplasma detriti cellulari (cellule giganti da corpi estranei). A tali cellule erano unite delle altre più piccole, rotonde, a scarso protoplasma, con nucleo intensamente colorato, disseminate intorno alla perdita di sostanza e che, secondo l'autore, rappresenterebbero dei linfociti, immigrati dai vasi miocarditici più vicini, attraversando liberi gli spazi linfatici del connettivo valvolare.

Per questi risultati il De-Vecchi sostiene che « la produzione dell'endocar-

dite non è indissolubilmente legata alla presenza di batteri circolanti; possono bastare i prodotti tossici di essi per dare origine a tale alterazione ». Condizione essenziale però è la forte attività della tossina batterica.

Nell'anno successivo Herxheimer (219) ricordò l'endocardite che si presenta nell'infezione sifilitica. Una tale forma di flogosi endocardica era stata molti anni prima accennata da Lebert (220), Dittrich (221), Gamberin (222), Oppolzer (223) e quindi studiata da Duckworth (224), Nalty (225), Browiez (226), Graefner (227), Henderson (228), Tissiers (229), Nikiforoffs (230), Jurgens (231), Cohnheim (232), e recentemente anche da Jsraels (233), Taneffs (234), Lazarew (235), Wolke (236) ed altri.

Nel 1906 non mancarono altri studi sulla flogosi dell'endocardio e Presley (237), Herzfeld (238), Raw (239) Griffith (240), Sorgo e Suess (241), Schulz (242), Gaultier (243) pubblicarono le loro importanti osservazioni cliniche, e batteriologiche.

Anche nel 1907 non venne trascurato lo studio di sì importante affezione del cuore ed infatti Hoppe Seyler (244) discusse il trattamento curativo nelle diverse forme di endocarditi, mentre il Reye (245) e pochi mesi dopo il Meyer (246) descrivevano i germi patogeni, riconosciuti nei casi di flogosi endocardiche da loro studiati.

Recentemente il Kaufmann (246-A) pare che ammetta per alcune forme di endocarditi la possibilità di un'origine tossica (batterica o chimica). Però il Banti (246-B), non ritenendo ancora provata la teoria dell'endocardite tossica, sostiene che per lo meno la massima parte delle forme verrucose sia di origine infettiva, mostrandosi confortato in tale opinione « dalle esperienze del Picchi, il quale ottenne nei conigli endocarditi ulcerose maligne o verrucose benigne adoperando culture virulente o attenuate di stafilococco aureo e da quelle del Pellegrini, il quale non è riuscito sperimentalmente a riprodurre l'endocarditi tossiche ». Ricordando inoltre la mancanza di dati precisi per una sicura diagnosi differenziale tra la vera endocardite e la trombosi del cuore, il Banti spiega con una tale possibile confusione il reperto batteriologico negativo in alcune affezioni valvolari, mal ritenute endocarditi verrucose.

Il De Vecchi però (247) in un recentissimo lavoro, pur ammettendo la possibilità di un tale errore diagnostico, sostiene di essere riuscito sperimentalmente ad ottenere lesioni flogistiche dell'endocardio sia ledendo meccanicamente le valvole con la sondatura della carotide o con polvere inerte e iniettando poi in circolo batteri o tossine, sia elevando la pressione sanguigna con iniezioni endovenose ripetute di estratto surrenale e iniettando poi in circolo batteri o tossine. « Condizione essenziale è che il germe o la sua tossina posseda un'elettività speciale verso la sierosa endocardica, quale la possiede la varietà di streptococco adoperata; non pare abbia influenza

precipua sulla produzione del fenomeno l'età della cultura, lo stato di virulenza del germe, il potere tossico del filtrato e forse neppure la quantità iniettata ».

Alla elettività della tossina streptococcica verso l'endocardio, a parte le mie esperienze, teoricamente anche mi pare non possa darsi una notevole importanza. Sarei pienamente d'accordo con il De Vecchi nel concedere grande valore a tale fenomeno, se si trattasse di altre tossine, ad es. la tetanica per la sua azione elettiva spiccata verso gli elementi nervosi dei mammiferi da tutti riconosciuta; ma trattandosi di un germe, come lo streptococco piogeno, che da per sé non mostra un'elezione spiccata verso tessuti determinati del nostro organismo, io non credo che della sua attività speciale verso l'endocardio si possa parlare come di una condizione essenziale per lo sviluppo di un'endocardite.

Del resto, essendo sfuggite quasi sempre alle nostre ricerche le cause di questa come di altre localizzazioni ematogene, comunemente si è ammesso « che, a determinare un'alterazione morfologica in un organo non basta la presenza di batteri patogeni, ma è anche necessario uno stato peculiare dell'organo stesso, che ci rimane ordinariamente ignoto nella sua essenza e che si chiama « disposizione » per il quale esso è in condizioni da risentire l'azione patogena di quei batteri » (Banti).

Ora a me pare che, determinata sperimentalmente tale predisposizione, determinato un locus minoris resistentiae sull'endocardio, anche con l'esagerazione dei metodi ordinari (come io dimostrerò) per intendere lo sviluppo della flogosi, data la presenza in circolo di uno streptococco virulento, venga a mancare il necessario bisogno di ricercare una spiccata azione elettiva verso l'endocardio in questo germe, che ordinariamente sembra non presentarne alcuna.

* * *

Dalla rapida rassegna fatta risulta chiaramente che l'osservazione clinica e l'indagine sperimentale si sono accordate nel mettere in rilievo il concetto dell'unità etiologica delle varie forme di endocarditi acute e se qualche autore ha cercato di scuoterlo, altri lavori si sono avuti i quali meglio lo hanno riaffermato. La possibilità di una flogosi dell'endocardio, determinata da sostanze tossiche, era stata ammessa timidamente quasi, ma non provata; una base sicura su cui poggiarsi mancava; non si aveva un lavoro, il quale sperimentalmente dimostrasse che tale endocardite tossica, almeno anatomicamente corrispondesse a quelle forme amicrobiche (tali forse solo in apparenza) qualche volta osservate.

Questa prova pensò di fornire il De-Vecchi, che sin'ora può dirsi il solo il

quale abbia cercato di dimostrare con l'esperienza l'origine tossica di quelle forme flogistiche.

Questo fatto io mi sono proposto di controllare con le seguenti indagini:

GRUPPO I.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento.

CONIGLI N. 1, 2. — 4 gennaio 1907. — Inietto con una siringa di Pravaz nella vena marginale dell'orecchio di ciascun coniglio $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione del nitrato di argento al 2 %.

8 gennaio 1907. — Gli animali si mantengono in buono stato.

Nelle stesse condizioni precedenti inietto loro rispettivamente nella vena auricolare 2 centgr. di Ag N O_3 , disciolto in un cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

9 gennaio 1907. — I conigli muoiono dopo quasi 24 ore dall'ultima iniezione. Alla sezione del cuore il miocardio e l'endocardio in entrambi i casi non sembrano aver subito delle alterazioni macroscopicamente riconoscibili. Soltanto su una delle valvole semilunari dell'arteria polmonare noto un nodulo, molto più piccolo di una testa di spillo, di un colorito rosso chiaro, apparentemente non vascolarizzato. Per l'esame istologico fisso il pezzo in sublimato acetico, lo includo in paraffina e coloro le sezioni con l'emallume o con l'ematosilina ed eosina, con i metodi di Gram, Löffler, Ziehl, ecc. All'esame microscopico il nodulo, macroscopicamente osservato, si presenta costituito da tessuto valvolare perfettamente normale, senza traccia alcuna di lesioni acute o croniche.

Iniezioni endovenose di soda caustica.

CONIGLI N. 3, 4. — 5 gennaio 1907. — Come precedentemente inietto nella vena marginale dell'orecchio di ciascun animale un centgr. di soda caustica disciolto in circa $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

Ripeto le iniezioni endovenose di soda caustica, a dose sempre crescente sino a 10 centgr. nei giorni 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 22 gennaio 1907.

Il 26 gennaio 1907 uccido i due conigli e non riscontro alcuna lesione macroscopica delle valvole cardiache, che si presentano perfettamente normali.

L'esame microscopico conferma il reperto macroscopico.

Iniezioni endovenose di polvere di carbone sterile.

CONIGLI N. 5, 6. — 15 gennaio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei due animali circa un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, in cui era tenuta in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata (calore secco a 130°).

Ripeto l'iniezione endovenosa nei giorni 17, 18, 20, 24 gennaio.

27 gennaio 1907. — Uccido uno dei due conigli. Non riconosco lesioni macro-

o microscopicamente apprezzabili sulle valvole cardiache. Noto solo la presenza di pochi trombi rossi recenti aderenti all'endocardio parietale del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari.

Ripeto all'altro animale l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

29 gennaio 1907. — Uccido anche l'altro coniglio e non riesco a riconoscere alcuna lesione macro- o microscopica dell'endocardio parietale e valvolare.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento e polvere di carbone.

CONIGLI N. 7, 8. — 15 gennaio 1907. — Inietto nella vena auricolare dei due conigli un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione un centgr. di Ag N O₃ e in sospensione della polvere di carbone sterile.

17 gennaio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

19 gennaio 1907. — Ripeto l'iniezione, come nei giorni precedenti, inoculando però in circolo 2 centgr. di nitrato di argento.

Un coniglio muore poco dopo l'operazione.

All'esame istologico si nota soltanto una necrosi dello strato più superficiale della mitrale, limitata al punto di connessione della mitrale con l'endocardio ~~valvole parietale~~ -

Trattasi di una necrosi semplice senza proliferazione reattiva da parte degli elementi cellulari dell'endocardio.

Sulla mitrale si nota un piccolo trombo.

21 gennaio 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa come il 19 gennaio 1907. L'animale muore quasi subito dopo l'operazione.

All'autopsia non rilevo alcuna lesione dell'endocardio parietale e valvolare.

L'esame microscopico dei pezzi, fissati in alcool assoluto, inclusi nella paraffina e colorati con l'ematosilina di Ehrich e l'eosina, conferma il reperto macroscopico.

GRUPPO II.

Iniezioni endovenose di sola tossina del bacterium coli commune.

CONIGLI N. 9, 10, 11, 12. — 24 gennaio 1907. — Inietto ai quattro animali nella vena marginale dell'orecchio rispettivamente $\frac{1}{2}$ cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc. di sola tossina pura di *b. coli commune*, alla quale avevo aggiunto tracce di formolo, per meglio assicurarne la sterilità.

Il germe era stato isolato dalle feci diarroiche di un bambino.

La tossina era stata estratta mediante filtrazione da colture del germe, sviluppatosi in brodo da 12 giorni, epoca che coincide con il periodo di massima tossicità delle colture, come ha dimostrato il Levi (248).

25 gennaio 1907. — I conigli si mantengono tristi; non reagiscono vivamente agli stimoli; hanno perduto l'appetito.

27 gennaio 1907. — Trovo morti gli animali iniettati di $\frac{1}{2}$ cmc., 1 cmc., 3 cmc. di tossina batterica. Non riconosco lesioni macro- e microscopiche in alcuna delle valvole cardiache.

31 gennaio 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto 2 cmc. di tossina del *b. coli*.

4 febbraio 1907. — Ne inietto ancora 3 cmc.

8 febbraio 1907. — Ne inietto 4 cmc.

11 febbraio 1907. — Uccido il coniglio e non rilevo nulla di speciale a carico dell'endocardio.

Iniezioni endovenose di Ag N O₃ e tossina del bacterium coli commune.

CONIGLI N. 13, 14, 15, 16. — 1 febbraio 1907. — Inietto in una vena auricolare a ciascun animale circa ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione del nitrato di argento al 2 %.

2 febbraio 1907. — Inietto nella vena auricolare dei conigli rispettivamente 2 cmc. di tossina del *b. coli*, contenente tracce di formolo.

3 febbraio 1907. — Trovo morto un coniglio.

Alla sezione del cuore non osservo alcuna alterazione a carico del ventricolo destro e delle sue valvole.

Nel ventricolo sinistro i pilastri della mitrale sono cosparsi di emorragie sottoendocardiche. In vicinanza del margine di chiusura della valvola noto la presenza di piccolissimi noduli rotondeggianti, di colorito rosso gialliccio.

Faccio, con le opportune cautele, la cultura del sangue del ventricolo sinistro e ne ottengo lo sviluppo di un germe, che presenta gli stessi caratteri morfologici e culturali del *b. coli*. Non credo però di dover dare notevole importanza a tale reperto, potendosi trattare, poichè la cultura era stata fatta parecchie ore dopo la morte dell'animale, di un'immigrazione post-mortale del germe in circolo.

L'esame istologico conferma la presenza di emorragie all'intorno dei vasi del miocardio, così negli strati più superficiali sottoepicardici, che nei profondi. I noduli, riscontrati sulla mitrale, si presentano costituiti da tessuto valvolare perfettamente normale.

8 febbraio 1907. — Uccido uno dei tre conigli rimasti.

Faccio immediatamente dopo la morte dell'animale e con la massima accuratezza l'esame batteriologico culturale del sangue del ventricolo sinistro. Non mi è possibile notare lo sviluppo di germi nè in brodo-culture, nè negli strisciamenti su agar.

Alla sezione del cuore osservo sulla valvola mitrale dei noduli della stessa forma, dimensione e colore di quelli notati precedentemente.

All'esame microscopico il tessuto della mitrale si presenta normale. I noduli sono costituiti da tessuto valvolare perfettamente normale.

10 febbraio 1907. — Inietto in circolo agli altri due conigli ancora un centigr. di nitrato di argento, diluito in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata e il dì seguente ad un coniglio 2 cmc. di tossina colibacillare, all'altro 4 cmc.

Il primo animale muore prima delle dodici ore dall'ultima iniezione.

L'endocardio valvolare e parietale è perfettamente normale. I reni presentano numerose emorragie puntiformi tanto nella sostanza corticale che nella midollare.

L'altro coniglio muore poche ore dopo il primo.

Nessuna lesione flogistica macro- o microscopica dell'endocardio è riconoscibile.

Iniezioni endovenose di tossina del bacterium coli e polvere di carbone sterile.

CONIGLI N. 17, 18. — 1 febbraio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei due conigli circa 2 emc. di tossina del *b. coli*, contenente tracce di formolo e in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata (calore secco a 130°).

4 febbraio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa, come precedentemente.

8 febbraio 1907. — Ripeto l'iniezione, ma con 3 emc. di tossina.

10 febbraio 1907. — Trovo morto un coniglio.

Alla sezione del cuore noto sulla mitrale ed anche sulla tricuspide alcuni piccoli noduli, rosso chiari.

All'esame microscopico essi si mostrano costituiti da tessuto valvolare, perfettamente normale, senza traccia alcuna di alterazioni flogistiche acute o croniche.

12 febbraio 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa, ma con emc. 4 di tossina.

14 febbraio 1907. — Uccido l'animale e non rilevo nessuna alterazione macro- e microscopica delle valvole cardiache.

CONIGLI N. 19, 20. — 8 febbraio 1907. — Inietto ai due animali rispettivamente nella vena marginale dell'orecchio 2 emc. di tossina del *b. coli*, contenente tracce di formolo e in sospensione della polvere di carbone, indubbiamente sterile.

Ripeto la iniezione endovenosa di 2 emc. di tossina colibacillare contenente della polvere di carbone il 12 febbraio e di 3 emc. sei giorni dopo.

20 febbraio 1907. — Inietto ad uno dei conigli 3 emc. di tossina, comportandomi come precedentemente. L'animale muore poco dopo l'inoculazione ed all'autopsia non rilevò alcuna lesione endocardica.

L'esame istologico conferma il reperto macroscopico.

22 febbraio 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa di 3 emc. di tossina, contenente della polvere di carbone sterile.

26 febbraio 1907. — Inietto ancora 4 emc. di tossina con carbone.

28 febbraio 1907. — Uccido l'animale e non osservo alcuna lesione endocardica.

GRUPPO III.

Iniezioni endovenose di tossina difterica e polvere di carbone sterile.

CONIGLI N. 21, 22, 23, 24. — 13 febbraio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei primi tre conigli $\frac{1}{2}$ emc. di tossina difterica gentilmente concessami dall'Istituto siero-terapico di Milano, la quale spiegava la sua azione tossica uccidendo una grossa cavia alla dose di gr. 0,025. Aggiungo alla tossina qualche goccia di formolo e della polvere di carbone sterilizzata precedentemente (calore secco a 130°).

Al quarto coniglio inietto in circolo un emc. di tossina, preparata come per i precedenti.

14 febbraio 1907. — I conigli sono morti tutti dalla 12^a alla 20^a ora.

Mostrano versamenti sierosi o siero-emorragici nelle cavità peritoneali, pleuriche, pericardiche; forte iperem a dei visceri addominali.

All'esame del cuore riconosco anche in qualche caso delle numerose emorragie puntiformi sui muscoli papillari e nello spessore del miocardio.

In un solo caso il margine di chiusura della mitrale presentava dei piccolissimi noduli, identici a quelli precedentemente riscontrati. All'esame istologico essi si mostrano formati da tessuto valvolare perfettamente normale.

Iniezioni endovenose di sola tossina difterica.

CONIGLI N. 25, 26. — 14 febbraio 1907. — Inietto in circolo ai due conigli circa $\frac{1}{5}$ di cmc. di tossina difterica contenente al solito tracce di formolo.

18 febbraio 1907. — Ne inietto $\frac{1}{2}$ cmc.

20 febbraio 1907. — Ne inietto circa $\frac{3}{4}$ di cmc.

22 febbraio 1907. — Ne inietto un cmc.

24 febbraio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa di un cmc.

I due animali muoiono poco dopo la 20^a ora da quest'ultima iniezione.

Alla sezione del cuore non osservo nulla di speciale a carico dell'endocardio.

Nota solo una intensa iperemia dei visceri addominali e un modico versamento sieroso nella cavità peritoneale.

Iniezioni endovenose di Ag NO₃ e tossina difterica.

CONIGLI N. 27, 28. — 19 febbraio 1907. — Inietto in una vena auricolare ai due conigli rispettivamente un centgr. di nitrato di argento, diluito in $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

20 febbraio 1907. — Pratico l'iniezione endovenosa di $\frac{1}{4}$ di cmc. di tossina difterica, contenente tracce di formolo.

23 febbraio 1907. — Uno dei conigli, cui sin dal giorno precedente si era determinata la paralisi degli arti posteriori, muore.

Alla autopsia, oltre alla vescica urinaria enormemente dilatata, noto un abbondante versamento siero-emorragico nella cavità peritoneale, iperemia dei visceri addominali, scarso versamento sieroso nella cavità pleurica.

Alla sezione del cuore, nessuna lesione endocardica.

Ripeto al coniglio rimasto le iniezioni endovenose di nitrato di argento nei giorni 2, 8, 14 marzo e quelle di tossina difterica alla dose di $\frac{1}{2}$ cmc. il 3 marzo, di $\frac{3}{4}$ di cmc. il 9 marzo e di un cmc. circa il 15 marzo 1907.

L'animale sin dal giorno 18 marzo 1907 comincia a presentare una paresi degli arti e specialmente di quelli anteriori. Il 20 marzo presenta respirazione affannosa, difficile, a tipo esclusivamente diaframmatico, accompagnata talora da qualche gemito; la paresi è aumentata; il sensorio ottuso. Aggravandosi le condizioni muore il 21 marzo 1907.

All'autopsia rilevo:

Versamenti siero-emorragici nelle cavità pleuriche, pericardica, peritoneale. Emorragie diffuse nella sostanza corticale e midollare del rene e nella milza. Il cuore sembra leggermente dilatato nelle sue cavità, ma senza lesioni macro- e microscopiche delle sue valvole, nè dell'endocardio parietale.

CONIGLI N. 29, 30. — 23 febbraio 1907. — Inietto in una vena auricolare a entrambi i conigli rispettivamente $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione del nitrato di argento al 2 %.

Pratico il dì successivo l'iniezione endovenosa di $\frac{1}{4}$ di cmc. di tossina difterica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

I due conigli muoiono poco prima della 24^a ora dall'ultima iniezione.

Alla sezione del cuore di uno di essi osservo numerose emorragie puntiformi sottoepicardiche e sottoendocardiche.

La mitrale presenta in corrispondenza del suo margine libero alcuni noduli, molto più piccoli d'una testa di spillo, uguali tra loro, rosso chiari.

Lo stesso reperto macroscopico noto nell'altro coniglio e gli stessi noduli a carico della mitrale.

L'esame istologico conferma nel primo caso la presenza delle emorragie sotto-epi- ed endocardiche ed in entrambi i casi la costituzione dei noduli del tessuto valvolare, perfettamente normale.

Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica e difterica.

CONIGLI N. 41, 42. — 7 marzo 1907. — Inietto ai due conigli nella vena marginale dell'orecchio circa un cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo.

Inietto il dì successivo in circolo ad un coniglio $\frac{1}{4}$ di cmc., all'altro $\frac{1}{2}$ cmc. di tossina difterica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

L'animale, che aveva ricevuto una dose maggiore di sostanza tossica, muore verso la 30^a ora dall'ultima iniezione e non presenta nulla di speciale a carico dell'endocardio parietale e valvolare.

14 marzo 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto circa 2 cmc. di tossina stafilococcica, come precedentemente e il giorno seguente $\frac{1}{2}$ cmc. di quella difterica.

18 marzo 1907. — Uccido l'animale e non osservo alcuna lesione endocardica.

Rottura artificiale delle valvole aortiche. Iniezioni endovenose di tossina difterica.

CONIGLI N. 55, 56. — 22 aprile 1907. — Preparati gli animali ed avendo cura della più accurata asepsi ed antisepsi durante tutto l'intervento, in primo luogo procedo alla rottura delle valvole aortiche per mezzo di uno specillo, introdotto dalla carotide destra.

Quindi messa in evidenza nella vena marginale dell'orecchio e curando, come sempre, le condizioni di sterilità, vi inietto $\frac{1}{4}$ di cmc. di tossina difterica, assolutamente sterile. Ripeto a dose crescente le iniezioni endovenose della sostanza tossica il 26 e il 30 aprile.

1 maggio 1907. — Uno dei conigli muore. Alla sezione del cuore riconosco le lesioni valvolari, determinate dallo specillo introdotto dalla carotide, ma nessuna alterazione presenta caratteri infiammatori.

2 maggio 1907. — Muore anche l'altro coniglio e non osservo macro- e microscopicamente lesioni flogistiche dell'endocardio. Una delle valvole aortiche presenta ancora le alterazioni prodotte dallo specillo; esse però tendono alla guarigione.

GRUPPO IV.

Iniezioni endovenose di sola tossina stafilococcica.

CONIGLI N. 31, 32, 33, 34. — 4 marzo 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente $\frac{1}{2}$ cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc. di tossina dello stafilococco piogeno aureo, la quale era indubbiamente sterile anche per l'aggiunta di qualche goccia di formolo.

Il germe era stato isolato dal sangue di un individuo, morto di setticoemia. La brodo-cultura, dopo pochi giorni di sviluppo, era stata filtrata, con le opportune cautele, attraverso una candela Berkefeld.

5 marzo 1907. — Trovo morto il coniglio inoculato con 3 cmc. di tossina. All'esame del cuore non riconosco alcuna lesione dello endocardio parietale e valvolare.

8 marzo 1907. — Inietto in circolo ai 3 conigli ancora 2 cmc. di tossina stafilococcica.

10 marzo 1907. — Muore il coniglio che con la prima iniezione aveva avuto $\frac{1}{2}$ cmc. di tossina. Anche in questo caso le valvole si mostrano perfettamente normali.

12 marzo 1907. — Inietto in circolo ai 2 animali 3 cmc. di tossina.

18 marzo 1907. — Uccido i due conigli ed in uno di essi osservo sul margine libero della mitrale la presenza di noduli, simili macro- e microscopicamente a quelli precedentemente riscontrati.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento e tossina stafilococcica.

CONIGLI N. 35, 36. — 9 marzo 1907. — Inietto ai due conigli nella vena marginale dell'orecchio rispettivamente $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata contenente del nitrato di argento al 2% e il di successivo 2 cmc. di tossina stafilococcica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

11 marzo 1907. — Muore uno dei conigli ed all'autopsia, oltre a un modico versamento sieroso nella cavità pleurica e peritoneale, osservo solo in vicinanza del margine libero della mitrale alcuni piccoli noduli rosso giallastri.

All'esame microscopico il tessuto proprio dell'endocardio è di colorito giallognolo, non bene colorato, di aspetto necrotico, senza traccia di infiltrazione, né di proliferazione cellulare. I noduli come nei casi precedenti, non rappresentano alterazioni flogistiche.

14 marzo 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa di un centgr. di Ag N O_3 e il giorno seguente quella di 2 cmc. di tossina.

L'uccido il 21 marzo 1907 e non osservo macro- e microscopicamente nulla a carico dell'endocardio.

Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica e polvere di carbone sterile.

CONIGLI N. 37, 38, 39, 40. — 21 marzo 1907. — Inietto ai 4 animali nella vena marginale dell'orecchio 2 cmc. di tossina stafilococcica contenente tracce di formolo e in sospensione della polvere di carbone (precedentemente sterilizzata con il calore secco a 130°).

25 marzo 1907. — Ripeto l'iniezione comportandomi come precedentemente.

26 marzo 1907. — Muore un coniglio e non osservo alcuna alterazione dell'endocardio.

29 marzo 1907 — Ripeto agli altri animali l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina, preparata come precedentemente.

31 marzo 1907. — Trovo morto un coniglio, che non presenta alcuna lesione endocardica.

2 aprile 1907. — Ripeto ai 2 animali l'iniezione endovenosa della tossina.

7 aprile 1907. — Muore uno di essi e non osservo alcuna lesione dell'endocardio.

8 aprile 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto 4 cmc. di tossina, preparata come precedentemente.

L'animale muore il dì seguente senza presentare alcuna lesione endocardica macro- o microscopicamente apprezzabile.

Rottura artificiale delle valvole aortiche.

Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica.

CONIGLI N. 57, 58. — 2 maggio 1907. — Operando come per i numeri 55 e 56, procedo asetticamente alla rottura delle valvole aortiche. Inietto quindi nella vena auricolare un cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione endovenosa della tossina a dose crescente nei giorni 6, 10, 14, 18, 22 maggio 1907.

Uccido uno degli animali il 25 maggio 1907 e non osservo nessuna lesione flogistica dell'endocardio. Sono ancora evidenti le lesioni di due valvole semilunari aortiche, determinate dallo specchio.

28 maggio 1907. — Inietto al coniglio rimasto nella vena auricolare ancora 4 cmc. di tossina stafilococcica preparata, come precedentemente.

1 giugno 1907. — Inietto $\frac{1}{4}$ di cmc. di tossina difterica, contenente tracce di formolo in una vena auricolare. Ripeto l'iniezione tossica il 6 giugno 1907.

12 giugno 1907. — Uccido l'animale ed all'esame del cuore osservo:

a) uno stato di ipertrofia notevole di tutto l'organo (14 gr.);

b) ancora apprezzabile la lesione artificiale di una delle valvole semilunari aortiche;

c) nessuna lesione infiammatoria dell'endocardio parietale o valvolare.

Legatura dell'uretere. Rottura artificiale delle valvole aortiche.

Iniezioni endovenose di tossina stafilococcica.

CONIGLI N. 81, 82. — 28 maggio 1907. — Ricordando come qualche autore era riuscito a determinare l'endocardite nei ~~conigli~~ ^{cani} con la soppressione funzionale di un rene, mediante la legatura del suo condotto escretore e con la iniezione endovenosa di un germe patogeno virulento, pratico con le opportune norme di sepsi e di antisepsi l'apertura dell'addome dei due animali lungo la linea mediana. Ricorro, isolato ed allaccio con un robusto filo di seta l'uretere di sinistra, in seguito alla fuoruscita di parte dei visceri addominali, che vengono protetti mediante tamponi caldi e sterili. Rimessi *in situ* i visceri, faccio la su-

tura separatamente del peritoneo, dei muscoli retti, della cute mediante suture a sopragitto e con seta sterilizzata. Medico al collodion.

Pratico il giorno seguente la rottura delle valvole aortiche mediante uno specillo, introdotto dalla carotide. Inietto quindi nella vena marginale dell'orecchio un cmc. di tossina stafilococcica, contenente tracce di formolo.

1 giugno 1907. — Trovo morto uno dei conigli. Anatomicamente osservo: un aumento notevole di volume del rene sinistro con un'evidente pielo-nefrite ascendente. [Fatti analoghi erano stati osservati dal Jacobelli (249)]. Dall'esame batteriologico culturale del sangue del cuore ottengo lo sviluppo di un germe con gli stessi caratteri culturali e morfologici del *B. coli*. Si trattava di immigrazione post mortale del germe in circolo?

Sull'endocardio parietale e valvolare non riconosco macro- e microscopicamente lesioni flogistiche.

2 giugno 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto ancora 2 cmc. di tossina stafilococcica.

4 giugno 1907. — L'animale muore. Anatomicamente si nota che è intensa l'idronefrosi nel rene sinistro e sono ancora riconoscibili le lesioni traumatiche delle valvole aortiche. Non osservo però alcuna lesione flogistica dell'endocardio parietale o valvolare.

GRUPPO V.

Iniezioni endovenose di tossina del tifo.

CONIGLI N. 43, 44, 45, 46. — 25 marzo 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente $\frac{1}{2}$ cmc., 1 cmc., 2 cmc. di tossina del bacillo del tifo, contenente tracce di formolo.

Il germe era stato isolato dal sangue della milza di un tifoso. La brodocultura dopo quasi un mese di sviluppo era stata filtrata attraverso una candela Berkfeld. Al filtrato avevo aggiunto qualche goccia di formolo per assicurarne la sterilità.

27 marzo 1907. — Muore uno dei conigli, che non presenta alcuna lesione endocardica.

29 marzo 1907. — Ripeto agli altri l'iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina.

Ne uccido uno due giorni dopo e sul margine libero osservo la presenza di qualche nodulo piccolo, analogo a quelli precedentemente riscontrati. Anche in questo caso l'esame istologico esclude l'alterazione flogistica del tessuto valvolare.

Ripeto agli altri animali l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina nei giorni 2 e 8 aprile.

10 aprile 1907. — Trovo morto un coniglio. Nessuna lesione endocardica.

Inietto all'altro in una vena auricolare ancora 3 cmc. di tossina.

13 aprile 1907. — Muore l'ultimo dei conigli e, poichè per un'incisione fatta nell'orecchio a scopo di riconoscimento si era determinata una soluzione di continuo ed una porta d'ingresso aperta ai germi patogeni, non manco di praticare con tutte le cautele possibili la cultura del sangue del ventricolo sinistro. Ottengo lo sviluppo di uno streptococco virulento, in cultura pura, di cui mi sono servito per ulteriori indagini, come dirò.

Alla sezione del cuore osservo un'endocardite ulcerosa della v. tricuspide. La mitrale è opacata ed ispessita.

Nella milza e nei reni accessi metastatici.

Involontariamente quindi mi ero messo nelle condizioni di esperimento del Prochazki, che con ciò ho pienamente confermato.

Iniezioni endovenose di Ag N O₃ e tossina del tifo.

CONIGLI N. 47, 48, 49, 50. — 29 marzo 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali un centgr. di nitrato di argento, diluito in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata e il dì successivo 2 cmc. di tossina del tifo, contenente al solito tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione endovenosa di Ag N O₃ il 2 aprile 1907 poco dopo la quale muore un coniglio, non presentando nessuna lesione endocardica.

Inietto il dì successivo in circolo 2 cmc. di tossina.

7 aprile 1907. — Muore un altro coniglio. Nulla di speciale a carico dell'endocardio.

Muoiuno anche gli altri due il dì seguente, senza che mi sia stato possibile riconoscere macro- o microscopicamente alcuna lesione dell'endocardio.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento, polvere di carbone sterile, tossina del tifo.

CONIGLI N. 51, 52, 53, 54. — 6 aprile 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in soluzione un centgr. di Ag N O₃ e in sospensione dei finissimi frammenti di carbone precedentemente sterilizzati (calore secco a 130°).

Faccio il dì successivo l'iniezione endovenosa di un cmc. di tossina tifica, contenente tracce di formolo.

8 aprile 1907. — Trovo morti due conigli. L'endocardio è perfettamente normale.

10 aprile 1907. — Muore un altro coniglio. Nessuna lesione flogistica dell'endocardio.

15 aprile 1907. — Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa come il 6 aprile 1907, seguita il dì seguente da quella di 2 cmc. di tossina del tifo.

18 aprile 1907. — Muore l'animale. Anche in questo caso all'esame macro- e microscopico del cuore non osservo alcuna lesione flogistica dell'endocardio.

GRUPPO VI.

Iniezioni endovenose di sola tossina streptococcica.

CONIGLI N. 61, 62, 63, 64. — 7 maggio 1907. — Inietto in una vena auricolare rispettivamente ai quattro animali ½ cmc., 1 cmc., 2 cmc., 3 cmc. di tossina dello streptococco piogeno aureo, contenente tracce di formolo.

Il germe era stato isolato dal pus di un'otite media. Con esso ho fatto anche

delle esperienze riferite nel gruppo VIII. La brodocultura dopo pochi giorni di sviluppo era stata filtrata attraverso una candela Berkefeld, ed al filtrato aggiunta qualche goccia di formolo.

9 maggio 1907. — Trovo morto il coniglio cui erano stati iniettati 3 cmc. di tossina. L'endocardio si presenta indubbiamente normale.

Ripeto l'iniezione endovenosa di tossina ed a dose crescente nei giorni 11 e 15 maggio.

17 maggio 1907. — Uccido un coniglio e non osservo alcuna lesione endocardica flogistica, nè all'esame macroscopico nè all'istologico.

Ripeto l'iniezione endovenosa di 3 cmc. di tossina il 19 e di 4 cmc. il 23 maggio.

25 maggio 1907. — Uccido uno dei conigli. L'endocardio si mostra perfettamente normale; è evidente però uno stato di flaccidezza notevole del miocardio.

27 maggio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa di 4 cmc. di tossina.

29 maggio 1907. — Uccido l'animale e noto sul margine libero della mitrale la presenza dei soliti piccoli noduli. L'esame istologico conferma lo stato sano dell'endocardio e la costituzione dei noduli da tessuto valvolare, indubbiamente normale.

Le fibrocellule muscolari cardiache si presentano alquanto rigonfie, con striature poco nette e protoplasma con aspetto finamente granuloso (rigonfiamento torbido).

Iniezioni endovenose di tossina streptococcica e polvere di carbone sterile.

CONIGLI N. 65, 66, 67, 68. — 16 maggio 1907. — Inietto in circolo come precedentemente ai quattro animali 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente tracce di formolo e in sospensione finissima polvere di carbone sterile (calore secco a 130°).

Ripeto quattro giorni dopo l'iniezione endovenosa.

21 maggio 1907. — Muore un coniglio, che presenta l'endocardio perfettamente normale. Dei piccoli noduli rosso chiari si osservano sul margine libero della mitrale. L'esame istologico in questo caso, come nei precedenti, esclude qualsiasi traccia di lesioni flogistiche endocardiche acute o croniche.

24 maggio 1907. — Inietto ancora in circolo ai conigli rimasti 3 cmc. di tossina, preparata come precedentemente.

Quattro giorni dopo ripeto a due conigli l'iniezione endovenosa, uccido il terzo e non rilevo lesioni endocardiche macro- o microscopicamente apprezzabili.

5 giugno 1907. — Inietto ancora in circolo ai due animali 4 cmc. di tossina come precedentemente.

Muore il di seguente un coniglio. L'esame istologico, confermando il reperto macroscopico, esclude la presenza di lesioni flogistiche endocardiche, fa notare però un rigonfiamento torbido delle fibro-cellule cardiache.

10 giugno 1907. — Inietto in circolo al coniglio rimasto 5 cmc. di tossina preparata, come precedentemente.

Muore l'animale due giorni dopo

Il cuore è lievemente dilatato nelle sue cavità. Il miocardio, notevolmente flaccido, fa notare al microscopio il rigonfiamento torbido delle sue fibro-cellule muscolari. L'endocardio parietale e valvolare non presentano lesioni flogistiche.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento e tossina streptococcica.

CONIGLI N. 69, 70, 71, 72. — 16 maggio 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali rispettivamente $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata, in cui era disciolto del nitrato di argento al 2 %. Pratico il di successivo l'iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione endovenosa di Ag N O₃ il 22 maggio e quella di cmc. 2 di tossina il di successivo.

24 maggio 1907. — Muore un coniglio. Nessuna lesione flogistica endocardica.

31 maggio 1907. — Inietto in circolo ai conigli rimasti un centgr. di nitrato di argento e il di seguente 3 cmc. di tossina streptococcica.

2 giugno 1907. — Trovo morto un coniglio.

Alla sezione del cuore osservo sul margine libero della mitrale dei piccolissimi noduli, rosso chiari, rotondeggianti, non vascolarizzati.

All'esame istologico la valvola appare normale; si nota solo un'infiltrazione parvicellulare del connettivo sottoepicardico in corrispondenza dell'orecchietta destra; si riconoscono gli ispessimenti nodulari simili a quelli descritti nei casi precedenti.

Le fibro-cellule muscolari ^{cardiache} si mostrano alquanto rigonfie, con striatura poco netta, e protoplasma con aspetto finamente granuloso.

6 giugno 1907. — Ripeto ai conigli rimasti l'iniezione endovenosa di un centgr. di nitrato di argento e il di seguente quella di 4 cmc. di tossina streptococcica.

8 giugno 1907. — Trovo morto un coniglio, che non presenta alcuna lesione endocardica.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento, polvere di carbone e tossina streptococcica.

CONIGLI N. 73, 74, 75, 76. — 16 maggio 1907. — Inietto in circolo ai quattro conigli rispettivamente un centgr. di nitrato di argento, sciolto in un cmc. di acqua distillata e sterilizzata, contenente in sospensione della polvere di carbone sterile.

Pratico il di successivo l'iniezione endovenosa di 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente, come sempre, tracce di formolo.

20 maggio 1907. — Muore un coniglio, che poco dopo l'iniezione endovenosa di nitrato di argento e carbone aveva presentato una paralisi degli arti posteriori.

Alla sezione del cuore l'endocardio si mostra perfettamente normale.

22 maggio 1907. — Ripeto l'iniezione endovenosa di polvere di carbone e nitrato di argento come il 16 maggio 1907 e il di successivo quella di 2 cmc. di tossina streptococcica.

25 maggio 1907. — Muoiono due conigli. L'endocardio non presenta lesioni flogistiche macro- o microscopicamente riconoscibili.

31 maggio 1907. — Inietto ancora in circolo al coniglio rimasto del nitrato di argento e polvere di carbone come precedentemente ed il giorno dopo 3 cmc. di tossina streptococcica.

3 giugno 1907. — Muore l'animale. Alla sezione del cuore l'endocardio non si mostra alterato, il miocardio è flaccido e ipotrofico.

Iniezioni endovenose di tossina streptococcica e difterica.

CONIGLI N. 77, 78. — 11 maggio 1907. — Inietto in circolo ai due animali 2 cmc. di tossina streptococcica, contenente tracce di formolo.

Ripeto l'iniezione tossica endovenosa il 22 e 26 maggio.

Inietto il 30 maggio 1907 in una vena auricolare $\frac{1}{2}$ cmc. circa di tossina difterica, indubbiamente sterile.

31 maggio 1907. — Trovo morti entrambi i conigli.

Anatomicamente l'endocardio si presenta perfettamente normale.

In uno dei casi osservo nel colon trasverso un'ulcera rotondeggiante, a margini bene distinti dal fondo necrotico e alquanto scollati, con focolai necrotici e punti emorragici.

Rottura delle valvole aortiche. Iniezioni endovenose di tossina streptococcica.

CONIGLI N. 59, 60. — 7 maggio 1907. — Procedo alla lesione traumatica delle valvole aortiche come per i numeri 55, 56.

Inietto quindi nella vena marginale dell'orecchio 1 cmc. di tossina streptococcica, contenente tracce di formolo. Ripeto l'iniezione tossica endovenosa a dose sempre crescente nei giorni 11, 15, 20 maggio 1907.

Il 21 maggio 1907 muore un coniglio.

Anatomicamente riconosco la lesione praticata sperimentalmente su una delle valvole aortiche.

L'endocardio non presenta lesioni flogistiche di sorta.

24 maggio 1907. — Inietto al coniglio rimasto 5 cmc. di tossina streptococcica.

Il coniglio muore il giorno seguente.

Una delle valvole aortiche presenta ancora le tracce delle lesioni traumatiche, determinate dallo specillo, introdotto dalla carotide.

L'endocardio non mostra alcuna lesione flogistica macro- o microscopica.

**Legatura dell'uretere sinistro. Rottura delle valvole aortiche.
Iniezioni endovenose di tossina streptococcica.**

CONIGLI N. 79, 80. — 25 maggio 1907. — Legatura dell'uretere sinistro con lo stesso procedimento che per i numeri 81, 82.

Lesioni traumatiche delle valvole aortiche, come nei casi precedenti, il giorno seguente.

Iniezioni endovenose di un centgr. di tossina streptococcica, indubbiamente sterile.

27 maggio 1907. — Muore uno dei conigli.

L'endotelio endocardico si mostra perfettamente normale. Ripeto al coniglio rimasto l'iniezione endovenosa di tossina streptococcica, a dose crescente (sino a 4 cmc.) nei giorni 30 maggio, 4, 8, 14, 18, 22 giugno.

L'uccido il 25 giugno 1907 ed anatomicamente noto:

- a) un'idronefrosi evidentissima nel rene sinistro;
- b) le lesioni delle valvole aortiche, determinate artificialmente appena apprezzabili;
- c) la mancanza assoluta di lesioni endocardiche flogistiche.

GRUPPO VII.

Iniezioni endovenose di culture sterilizzate di diplococco lanceolato e polvere di carbone sterile.

CONIGLI N. 91, 92, 93, 94. — 30 novembre 1907. — Non essendomi stato possibile conoscere i metodi usati recentemente da altri autori per ottenere la tossina del diplococco lanceolato, fortemente attiva, faccio sviluppare questo germe virulento in brodo per 48 ore al termostato e quindi sterilizzo la cultura mediante aggiunta di cloroformio e agitazione prolungata. Il germe mi era stato gentilmente concesso dall'Istituto d'Igiene dell'Università di Roma, cui rivolgo i miei più sentiti ringraziamenti per tutte le cortesie ricevuto.

Assicuratomi quindi della morte del germe con esperienze di controllo, separo mediante decantazione il cloroformio e inietto nella vena marginale dell'orecchio dei quattro animali un cmc. del brodo-cultura così sterilizzata, insieme con la polvere di carbone sterile, che aggiunti. Due giorni dopo muoiono due conigli, i quali non presentano alcuna lesione flogistica dell'endocardio. Ripeto l'iniezione endovenosa il 5 e il 9 dicembre.

Il 14 dicembre 1907 uccido i due animali rimasti e osservo in entrambi i casi l'endocardio perfettamente normale.

Iniezioni endovenose di nitrato di argento e culture sterilizzate di diplococco lanceolato.

CONIGLI N. 95, 96. — 30 novembre 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei 2 animali un centgr. di Ag N O_3 disciolto in $\frac{1}{2}$ cmc. di acqua distillata e sterilizzata. Pratico il di seguente l'iniezione endovenosa di $\frac{1}{2}$ cmc. della stessa brodo-cultura delle esperienze precedenti.

Ripeto l'iniezione endovenosa di nitrato di argento il 4 e il 9 dicembre successivo e quella del diplococco ucciso il 5 e il 10 successivi.

14 dicembre 1907. — Uccido i due animali e non mi è possibile osservare macro- e microscopicamente alcuna lesione flogistica dell'endocardio parietale o valvolare.

GRUPPO VIII.

Iniezioni endovenose di cultura pura di streptococco piogeno.

CONIGLI N. 1-A e 2-A. — 30 aprile 1907. — Inietto nella vena marginale dell'orecchio dei due conigli un cmc. di brodo-cultura pura di streptococco piogeno. Il germe era stato isolato dal pus di un'otite media. Con la sua tossina ho fatto le esperienze riferite nel gruppo VI.

I due conigli muoiono uno dopo quattro, l'altro dopo cinque giorni dall'iniezione ricevuta.

Nell'endocardio parietale e valvolare non m'è possibile riconoscere lesioni flogistiche bene evidenti.

In un caso l'endotelio della mitrale appare macroscopicamente opacato ed ispessito.

**Iniezioni endovenose di cultura pura di streptococco piogeno
e polvere di carbone.**

CONIGLI N. 3-A, 4-A. — 30 aprile 1907. — Inietto nel torrente circolatorio dei due animali rispettivamente un cent. cubico di cultura pura di streptococco, contenente in sospensione della polvere di carbone precedentemente sterilizzata.

I due animali muoiono in quarta giornata.

In un caso osservo una tipica endocardite ulcerosa della mitrale, con necrosi, infiltrazione flogistica e deposizioni trombotiche, nell'interno delle quali riconosco i frammenti di carbone iniettato.

CONIGLI N. 5-A, 6-A. — 2 maggio 1907. — Pratico a questi animali un'iniezione endovenosa, come ai conigli precedenti.

Uno di essi muore dopo sei giorni. Alla sezione del cuore osservo una vasta ulcerazione della valvola tricuspide, ricoperta da deposizioni trombotiche. La mitrale macroscopicamente presenta l'endotelio opacato ed ispessito con scarsi depositi trombotici.

L'esame microscopico conferma l'esistenza di un'endocardite ulcerosa sulla tricuspide e dimostra sulla mitrale le alterazioni necrotiche dell'endocardio valvolare specie a carico dei nuclei, la perdita in qualche punto dell'endotelio e le scarse deposizioni trombotiche.

L'altro coniglio vive più a lungo ed ucciso dopo qualche tempo non dimostra lesioni endocarditiche bene evidenti.

**Iniezioni endovenose di cultura pura di diplococco lanceolato
e polvere di carbone.**

CONIGLI N. 7-A, 8-A, 9-A, 10. — 24 novembre 1907. — Inietto ai quattro animali nella vena auricolare un cmc. di cultura pura di diplococco lanceolato, contenente in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata. Il germe mi era stato concesso dall'Istituto di Igiene di questa Università. Avevo intenzione di servirmene per l'esperienze del VII gruppo, di cui ho già parlato. Ho voluto però prima provare se fosse capace di determinare la flogosi endocardica.

Muore due giorni dopo un coniglio.

Anatomicamente noto sulla mitrale ed in corrispondenza del suo margine libero una perdita di sostanza, e su di questa una deposizione trombotica. Un reperto analogo rilevo sulla valvola tricuspide in corrispondenza del suo margine libero.

L'esame microscopico conferma le lesioni flogistiche dell'endocardio valvolare.

27 novembre 1907. — Muore un altro coniglio ed alla sezione del cuore osservo un'endocardite ulcerosa della tricuspide e mitrale.

Al microscopio si confermano le alterazioni specifiche delle flogosi endocardiche.

29 novembre 1907 — Muore un terzo coniglio.

La mitrale e la tricuspide sono evidentemente opacate.

30 novembre 1907. — Trovo morto il quarto coniglio.

Osservo macroscopicamente un'endocardite ulcerosa grave della tricuspide e mitrale. L'esame microscopico dimostra necrosi, infiltrazioni flogistiche, deposizioni trombotiche sul tessuto valvolare. In queste, oltre ai diplococchi, evidenti con i metodi di Gram e Löffler, si notano anche i frammenti di carbone iniettati.

Iniezioni endovenose di cultura pura di streptococco piogeno e polvere di carbone.

CONIGLI N. 11-A, 12-A. — 17 aprile 1907. — Inietto ai due animali in una vena auricolare un cmc. della brodo cultura pura di streptococco piogeno, ottenuta dal sangue del cuore del coniglio n. 46, alla quale era aggiunta della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata.

20 aprile 1907. — Muore un coniglio, che mostra un'evidentissima endocardite ulcerosa della mitrale e tricuspide, riconfermata dall'esame microscopico.

Sopravvive l'altro coniglio, che muore dopo circa un mese. L'endocardio si mostra opacato sulla mitrale, lievemente sulla tricuspide. Non si notano deposizioni trombotiche.

* * *

Riassumendo in breve l'insieme degli esperimenti che ho fatto, ritengo che per la migliore interpretazione di essi sia stato molto utile distinguerli in 8 gruppi.

Con la prima serie di indagini ho voluto stabilire se alterazioni macro- o microscopiche si determinino sull'endocardio parietale o valvolare in seguito alle iniezioni endovenose di sostanze agenti non solo meccanicamente (polvere di carbone), come del resto prima di me aveva fatto anche il De Vecchi, ma anche chimicamente (nitrate di argento o soda caustica), ricordando come il Prudden era riuscito ad ottenere flogosi endocardiche, ledendo prima le valvole cardiache con nitrate di argento o potassa caustica ed infettandole poi con i germi piogeni. Ho voluto quindi far giungere sull'endocardio lo stimolo chimico e meccanico ad un tempo, iniettando nelle vene polvere di carbone e Ag N O₃.

I risultati ottenuti furono veramente alquanto diversi da quelli accennati da altri. Io infatti non potei mai riconoscere negli otto conigli adoperati dei veri fatti di cariocinesi, nè deposizioni trombotiche sull'endocardio valvolare o parietale, nonostante che non mi fossi limitato ad una sola iniezione endovenosa, ma le avessi ripetute parecchie volte.

In un solo caso (n. 1 iniettato con nitrate di argento) riscontrai su una delle valvole semilunari dell'arteria polmonare un piccolo nodulo rosso chiaro, non

vascolarizzato, analogo a quelli osservati in altri animali, successivamente adoperati. Sulla costituzione e significato di tale reperto mi riservo ancora di discutere.

In un altro coniglio (n. 7 iniettato con nitrato di argento e polvere di carbone) notai all'esame microscopico una necrosi degli strati più superficiali della mitrale. Si trattava però di una necrosi semplice, ed infatti mancava una proliferazione reattiva da parte degli elementi cellulari dell'endocardio. Un piccolo trombo si osservava sulla mitrale.

* * *

Nel secondo gruppo di esperimenti ho riunito 12 conigli, ai primi quattro dei quali ho iniettato nelle vene in dose varia la tossina del *b. coli commune*, contenente tracce di formolo; ai successivi un centgr. di nitrato di argento e quindi 2 cmc. di tossina; agli ultimi la stessa quantità di tossina che ai precedenti, unita però a polvere di carbone sterile.

Ripetevo ai conigli che sopravvivevano alle prime iniezioni, l'inoculazione della tossina in circolo a dose sempre crescente, in modo da mantenerli in uno stato di continua tossiemia.

Concordemente al Levi ho notato che l'iniezione endovenosa era seguita da un stato di apatia dell'animale, che perdeva completamente l'appetito, non reagiva agli stimoli. Questo stato durava pochi giorni, durante i quali il coniglio o moriva, o, superandoli, a poco a poco mostrava di ristabilirsi essendo però diminuito notevolmente di peso.

Ho riconosciuto in tre casi (n. 13, 14 iniettati con Ag N O₃ e tossina; n. 17 con tossina e carbone) dei noduli, specialmente sul margine libero della mitrale, ma nel n. 17 anche sulla tricuspide.

Essi sono di colorito rosso chiaro, non vascolarizzati, assai più piccoli di una testa di spillo. All'esame microscopico si mostrano costituiti da tessuto valvolare perfettamente normale, senza traccia alcuna di alterazioni acute, nè croniche.

* * *

Il terzo gruppo comprende 14 conigli, a 4 dei quali ho iniettato nelle vene la tossina difterica, (cui avevo aggiunto al solito qualche goccia di formolo) contenente in sospensione della polvere di carbone sterile; a 2 la sola tossina; a due la tossina stafilococcica e quindi la difterica; a due ho leso asetticamente le valvole aortiche con uno specillo introdotto dalla carotide destra ed ho iniettato quindi in circolo la tossina.

Ho notato solo in tre casi (n. 23 iniettati con tossina e carbone; n. 29-30 con Ag N O₃ e tossina) la presenza di piccoli noduli in vicinanza del margine

libero della mitrale. Essi però, come nei casi precedenti, sono formati da tessuto valvolare perfettamente ed indiscutibilmente normale.

* * *

Nel quarto gruppo ho riunito gli esperimenti fatti con la tossina stafilococcica.

Ho sacrificato 14 animali, a quattro dei quali ho iniettato in circolo ed a dose varia la sola tossina contenente tracce di formolo; a due il nitrato di argento e la tossina; a quattro la tossina contenente polvere di carbone sterile; a due ho leso meccanicamente le valvole aortiche alla Rosembach ed ho iniettato quindi in circolo la tossina; ai due ultimi infine ho legato l'uretere sinistro, ho determinato l'insufficienza delle valvole aortiche come precedentemente; ho fatto quindi l'iniezione endovenosa di tossina.

A quest'ultimo esperimento mi sono deciso, ricordando come qualche autore era riuscito a determinare l'endocardite nei conigli con la soppressione funzionale di un rene e con l'iniezione endovenosa di un germe patogeno virulento. Io ho voluto esagerare le condizioni, legando l'uretere, ledendo il di successivo le valvole aortiche alla Rosenbach e iniettando in circolo la tossina.

In nessun caso ho potuto riconoscere macro- o microscopicamente delle lesioni flogistiche dell'endocardio parietale o valvolare, sia determinando l'intossicazione acuta che la cronica.

In due soli casi ho riconosciuto (n. 34 iniettato con sola tossina e n. 35 con nitrato di argento e tossina) sulla mitrale la presenza dei noduli, perfettamente simili macro- e microscopicamente a quelli precedentemente osservati.

* * *

Il quinto gruppo comprende le indagini fatte su 12 conigli con la tossina tifica.

In quattro animali ho praticato ripetute volte l'iniezione endovenosa di sola tossina contenente al solito tracce di formolo; in altrettanti quella di $Ag\ N\ O_3$ e tossina e negli ultimi quattro infine le iniezioni della tossina seguivano di un giorno quelle di nitrato di argento e polvere di carbone sicuramente sterile.

In un solo caso (n. 46 iniettato con sola tossina) constatai la presenza di un'endocardite acuta ulcerosa della mitrale. Il coniglio però si era incidentalmente infettato, difatti dall'esame batteriologico-culturale del sangue del cuore ottenni lo sviluppo di uno streptococco, germe che inoculato in altri animali insieme con la polvere di carbone, sterilizzata precedentemente, determinò anche in questi la flogosi endocardica.

Involontariamente perciò aveva ripetuto e confermato l'esperimento del Prochazky.

Sulla mitrale di un solo coniglio (n. 44 iniettato con sola tossina) ho notato la presenza dei soliti noduli.

* * *

Con la tossina streptococcica ho fatto su 22 conigli le esperienze che costituiscono quelle del sesto gruppo.

A quattro animali ho iniettato nel sangue ripetute volte ed in quantità sempre crescente la sola tossina sterile, anche per l'aggiunta di tracce di formolo; la tossina iniettata ad altri quattro contiene polvere di carbone sterile; in altrettanti l'iniezione endovenosa di nitrato di argento ha preceduto di un giorno quella della tossina ed in altri quattro infine il nitrato di argento e il carbone sono iniettati in circolo un giorno prima della tossina.

Ho voluto anche provare se l'iniezione endovenosa della tossina streptococcica fosse capace di determinare sull'endocardio una predisposizione alla flogosi, la quale poi si sarebbe potuto verificare per una tossina forse più energica e perciò ho mantenuto per parecchi giorni due conigli in uno stato di continua tossiemia per le iniezioni endovenose ripetute ed a dose crescente di tossina streptococcica, ho iniettato quindi in circolo la tossina difterica. A due animali vengono lese asetticamente le valvole aortiche alla Rosenbach ed iniettata in circolo la tossina. Ai due ultimi infine la legatura dell'uretore sinistro è seguita dalla lesione artificiale delle semilunari aortiche e dalla iniezione endovenosa di tossina.

Solo in tre casi (n. 64, 65, 70) ho notato sulla mitrale e talora anche sulla tricuspide la presenza dei soliti noduli, formati da tessuto valvolare normale.

In molti animali sacrificati in tali esperienze, ho osservato macroscopicamente uno stato di flaccidezza notevole del miocardio ed all'esame microscopico le fibro-cellule muscolari cardiache si sono presentate alquanto rigonfie, con striature poco nette e protoplasma finemente granuloso (miocardite parenchimatosa).

* * *

Nel settimo gruppo ho riunito gli esperimenti fatti su sei conigli, a quattro dei quali ho iniettato in circolo la brodo-cultura sterilizzata del diplococco lancéolato, in cui oltre ai corpi batterici morti si contengono i loro prodotti di ricambio insieme con polvere di carbone sterile; a due altri un centgr. di nitrato di argento e il successivo lo stesso liquido che ai precedenti, senza polvere di carbone.

In nessun caso ebbi ad osservare fenomeni degni di nota a carico dell'endocardio, sia che gli animali fossero morti dopo la prima iniezione o le successive, sia che fossero sopravvissuti e li avessi uccisi.

* * *

In moltissimi casi ho fatto e con le opportune cautele l'esame batteriologico culturale (in brodo, agar semplice, agar glicerinato, ecc.) dal sangue del cuore degli animali. Non ebbi mai sviluppo di germi se le culture venivano fatte poco dopo la morte del coniglio; altrimenti ne ottenevo lo sviluppo del *B. coli* e dei vari *B. intestinali*.

In tali casi evidentemente si trattava di immigrazione post-mortale dei germi in circolo.

* * *

L'ottavo gruppo infine comprende gli esperimenti fatti a titolo di controllo su 12 animali, cui veniva iniettata in circolo la cultura pura di un germe virulento (streptococco o diplococco) contenente in sospensione della polvere di carbone, precedentemente sterilizzata.

In molti casi osservai tipiche endocarditi ulcerose con necrosi, fatti infiammatori delle valvole (mitralica o tricuspide) e deposizioni trombotiche, nelle quali oltre ai germi, riconoscibili con i metodi di Gram e Löffler, Ziehl, ecc. erano inclusi anche i granuli di carbone iniettati.

* * *

Volendo ora dagli esperimenti fatti trarne le deduzioni, si può per essi affermare:

1° di non essere riuscito con le iniezioni endovenose, anche ripetute, di sole tossine batteriche, indubbiamente sterili, a determinare sull'endocardio parietale o valvolare, irritato meccanicamente o chimicamente, o meccanicamente e chimicamente ad un tempo, alterazioni tali da potere essere interpretate come un'endocardite verrucosa od ulcerosa;

2° di aver notato, specialmente sul margine libero della mitrale, ma qualche volta anche su quello della tricuspide, la presenza di noduli, assai più piccoli di una testa di spillo, rosei, più o meno numerosi, ma generalmente assai scarsi. Tuttavia la loro costituzione di tessuto valvolare perfettamente ed indiscutibilmente normale; la mancanza assoluta in loro corrispondenza anche di tracce di alterazioni flogistiche acute o croniche; la non esistenza, in alcun modo dimostrabile, di un rapporto costante tra tale reperto anatomico e le iniezioni

endovenose fatte, lasciavano ben supporre che si trattasse di fatti congeniti e non di risultati positivi delle mie esperienze.

Infatti, anche in conigli normali mi è stato possibile con un attento esame riconoscere tali noduli, che, a parer mio, debbono essere considerati esclusivamente come un fatto congenito.

3° le sole tossine batteriche quindi non determinano la flogosi endocardica, qualunque sia il loro potere tossico e la quantità iniettata;

4° anche la loro elettività speciale verso l'endocardio, come l'intende il De Vecchi, non è neanche sufficiente a provocarne la flogosi (i miei esperimenti del 6°, 7°, 8° gruppo);

5° i prodotti tossici dei batteri non possono tutt'al più che preparare il terreno all'attecchimento dei germi, senza dar luogo ad alterazioni istologiche dimostrabili; predisporre l'endocardio alla flogosi, ma non determinarla.

Risulterebbe quindi dalle mie esperienze che la condizione essenziale per lo sviluppo di una flogosi endocardica, ulcerosa e verrucosa, sia la presenza di germi patogeni, penetrati in circolo e capaci di ledere l'endocardio, specialmente predisposto o da cause tossiche o da irritazioni traumatiche di diversa natura.

Ciò del resto è in rapporto con il reperto batteriologico dimostrato positivo anche in casi di endocarditi verrucose da parecchi osservatori degni di fede (Weichselbaum, Fränkel e Sänger, Wassermann (250), Bartel, Rösenbach, Vinay, Steinberg, Lafitte e Pevner, Dessy, Singer (251), Schlaghauser, Königer) potendosi, come vuole il Leube, spiegare la mancanza di germi patogeni in altri casi o con la scomparsa di essi, una volta iniziatosi il processo di organizzazione, o con la deficienza dei nostri metodi moderni di ricerca, trattandosi forse dei germi di quelle malattie (scarlattina, morbillo, peliosi reumatica, corea, poliartrite reumatica) nelle quali è frequente l'insorgere di un'endocardite, germi che non sono tuttora noti.

Al termine del lavoro sento il dovere di porgere i miei più vivi ringraziamenti all'Illustrissimo Prof. E. Marchiafava e al Prof. A. Nazari per tutte le agevolazioni concessemi durante la serie delle mie osservazioni.

BIBLIOGRAFIA.

1. CORVISART. *Essai sur les maladies du coeur*. Paris, 1811, II édition.
2. KREYSIG. *Die Krankheiten des Herzens*. 2. Theil, S. 86. Berlin, 1815.
3. LAENNEC. *Trattato dell'ascoltazione mediata e delle malattie dei polmoni e del cuore*. Parigi, 1819.
4. BOUILLAUD. *Traité clinique des maladies du coeur*. 1841, II édition, pag. 271.
5. SENHOUSE KIRKES. *Dictionnaire de Dechambre*. Pag. 466.
6. PIGEAUX. *Traité des maladies du coeur*. Paris, 1839, T. 1, pag. 338.
7. ROKITANSKI. *Lehrbuch der patholog. Anatomie*. Bd. 1, S. 87, 1855.
8. BECKMANN. *Archiv für pathologische Anatomie*. 1856, S. 59.
9. VIRCHOW. *Gesammelte Abhandlungen*. 1855, S. 508.
10. FRIEDREICH. *Die Krankheiten des Herzens*. Handbuch der speziel. Patholog. u. Therap., 1861, Bd. 5.
11. SCHNITZLER. *Ueber Endocarditis ulcerosa*. Wiener medizinische Presse, 1865, 15, 16, 18, 21.
12. OPOPOLZER. *Vorlesungen über Pathologie und Therapie*. 1866.
13. LUSCHKA. *Das Endocardium und die Endocarditis*. Virchow's Archiv, Bd. 4, H. 2.
LUSCHKA. *Die Blutgefäße der Klappen des menschlichen Herzens*. Sitzungsber. der Kaiser. Akademie d. Wiss. Math. Nat. Klasse. Wiener, 1859, Bd. 36, S. 367.
14. BACCELLI. *Patologia del cuore e dell'aorta*. Roma, 1863.
15. BAMBERGER. *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens*. Wiener, 1857, S. 153.
16. DUCHEK. *Handbuch der speziel. Patholog.- und Therapie*. Erlangen 1862, S. 129.
17. FRERICHS. *Virchow's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*. V. Bd., II. Abth., S. 203.
18. DUSCH. *Lehrbuch der Herzkrankheiten*. Leipzig, 1869, S. 160.
19. ROSENSTEIN. *Ziemmsen's Handbuch*. Bd. 6.
20. KÖSTER. *Die embolische Endocarditis*. Virchow's Archiv. Bd. 72, S. 257, 1878.
21. KRAUSE. *Die Blutgefäße der Herzklappen*. Internat. Monats. f. Anatomie, 1889, Bd. 6, S. 438.
22. KOELLIKER. *Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen*. Leipzig, 1852, Bd. 2, S. 488.
23. VIRCHOW. *Reizung und Reizbarkeit*. Archiv für path. Anat., 1858, S. 56.
24. JOSEPH LUDWIG. *Ueber die Ringe und Klappen des menschlichen Herzens*. Virchow's Archiv, 1858, Bd. 14, S. 244.
25. LANGER. *Ueber die Blutgefäße der Herzklappen des Menschen*. Sitzungsber. der Kais. Akademie der Wissen. Wiener, 1880, Bd. 82, N. 3, Abth. 3, S. 208; Virchow's Archiv, Bd. 109.

26. COEN. *Ueber die Blutgefäße der Herzklappen*. Archiv für Mikrosk. Anat., 1896, Bd. 27, S. 397.
27. DARIER. *Les vaisseaux des valvules*. Archiv. de Physiolog., 1888, II, p. 35.
28. MANZONE. *Ricerche sulla circolazione del cuore*. TODARO. Ricerche fatte nel laboratorio di Anatomia norm. della Regia Università di Roma, 1901, vol. 8, p. 193.
29. CHARCOT e VULPIAN. Société de biologie, 1862.
30. LANCEREAUX. Gazette médicale. Paris, 1862.
31. HARDY e BEHIER. *Traité de pathologie interne*. 1864, II édition.
32. DUGUET e HAYEM. *Note sur un cas d'endopéricardite ulcèreuse à forme typhoïde*. Société de biologie, 1865.
33. MARTINEAU. Union médicalé, 1864.
34. SIMONET. *Cardite générale et partielle*. Thèse de Paris, 1824.
35. DUROZIEZ. Gazette des hôpitaux, 1862.
36. DESNOS e HUCHARD. Union médical, 1870-71.
37. BROUARDEL. Archiv génér. de médecine. Décemb., 1874.
38. WINGE. *Mycosis endocardii*. Nordisk med. Archiv, Bd. 2, 1872, e in Heiberg. Archiv für pathol. Anatom., Bd. 56, 1872.
39. VIRCHOW. *Ueber die Clorose und über Endocarditis puerperalis*. Sitz. der Berlin. Geburtshilf Gesellschaft. Juni, 1870.
40. HJALMANN HEIBERG. *Ein Fall von Endocarditis ulcerosa puerperalis mit Pilzbildungen im Herzen. (Mycosis Endocardii)*. Virchow's Archiv, Bd. 56, S. 400, 1872.
41. EBERTH. Archiv für pathol. Anat., Bd. 56, S. 400, Bd. 62, 63.
42. WEDEL. *Mycosis endocardii*. Inaug. Dissertation. Berlin, 1873.
43. LARSEN. Nord. Magot für Lägerdsk, Bd. 3, 1873.
44. BURKART. Berliner klinische Wochenschrift, N. 13, 1874.
45. EISENLOHR. Berliner klin. Wochen., N. 32, 1874.
46. MAIER. Virchow's Archiv, Bd. 62, 1874.
47. VON DEVENLER. Weckblad von bet. Nederlandsch. Tidjschr., 1875.
48. GERBER e BIRCH. IRSCHELD. Archiv der Heilkunde, Bd. 17, S. 208, 1876.
49. EICHHORST. Charité Annalen, Bd. 2, 1876.
50. KLEBS. *Weitere Beiträge zur Entstehungsgeschichte der Endocarditis*. Archiv für experim. Pathol., Bd. 4 und 9. S. 52, 1877.
51. CAYLEY. *A clinical lecture on a case of ulcerative or infecting Endocarditis simulating typhoid fever*. Med. Times and Gazette, 1877.
52. PURSER. Dublin journal of med. scienc., 1877.
53. MYGIND. Hospitalsbidede, R. 2, Bd. 6.
54. ROSENBACH. *Ueber artificielle Herzklappenfehler Habilitationsschrift als Privat-Docent*. Breslau, 1878. Archiv für experiment. Patholog., Bd. 9.
55. BECKER. Gräfe's Archiv, Bd. 18, S. 206.
56. KLEBS. Prager medicin. Wochensch., 1876, N. 2.
57. HAMBURG. *Ueber acute Endocarditis in ihrer Beziehung zu Bacterien*. Inaug. Dissert. Berlin, 1879.
58. MARCHIAFAVA. Bollettino della R. Accademia Medica di Roma, anno 6, n. 4, 1880.
59. LITTEN. Zeitsch. für klin. Mediz., 1881, Bd. 2, S. 378.

60. HARTITZ. *Studien über Endokarditis*. Deuts. mediz. Wochenschrift, 1899, N. 8.
61. MIKAELIS. Münchener Med. Wochen., 1902, S. 463.
62. OVERBECK. *Casuistische Beiträge zur Lehre von der Endokarditis ulcerosa*. Inaug. Dissert. Göttingen, 1881.
63. PETRONE. *Su di un'anomalia congenita dell'aorta in un caso di endocardite papillare*. Giornale internazionale della Scienze mediche, anno 3°, 1881.
64. NETTER. Bulletin de la Société clinique de Paris, 1883.
65. LEYDEN. *Ueber die Herzaffektionen bei der diphtherie*. Zeitsch. für klin. Mediz., 1882, Bd. 4, S. 321.
66. BOUCHUT. *De la myocardite et de l'endocardite dans la diphthérie, l'angine couenneuse, etc.* Gazette des hôpitaux, 8-10 octobre, 1872.
67. LABADIE-LAGRAVE. *Des complications cardiaques du croup et de la diphthérie et en particulier de l'endocardite secondaire diphthérique*. Savy Libraire, 1873.
68. HOVARD. *Acute ulcerative Endocarditis, due to the tac-diphtheriae*. John Hopkins Hosp. Bul. 1893, pag. 32.
69. ROOSEN-PUNGE. *Ein Fall von diphterisbazillen*. Sepsis. Münchener med. Wochenschrift, 1903, S. 1252.
70. CALANDREAU-DUFRESNE. *Contribution à l'étude du croup*. Paris, 1873.
71. PARROT. *Sur les hématomodules cardiaques chez les jeunes enfants*. Archiv de physiolog., 1874, pag. 538.
72. BEAU-VERDENY. *Etude critique de l'endocardite dans la diphthérie*. Thèse de Paris, 1874.
73. BAUMGARTEN. *Sur la tuberculose latente*. Sammlung klin. Vorträge von R. Volkmann, 1882.
74. SMITH e NORTHROP. Reports of New-York pathol. society meeting, october 22, 1884.
75. OSLER. Lancet. Marsch 7, 1885.
76. GRANCHER. Gazette des hôpitaux, 1884.
77. MARCHIAFAVA e ROSSONI. *Una gravissima stenosi dell'istmo dell'aorta ed una endocardite ulcerosa*. Bollettino della R. Accademia Medica di Roma, anno 11°, n. 2. 1885.
78. PERRET e RODET. Union médicale, 1885, n. 154, pag. 779.
79. DENUCCÉ. *Etude sur la pathogénie de l'érysipèle*. Thèse de Paris, 1885.
80. PHILIPOWICZ. Wien. med. Blätter, 18. Mai, 1885.
81. WISSOKOWITSCH. *Beiträge zur Lehre von der acuten Endokarditis*. Centralbl. für die mediz. Wissensch., N. 33; Virchow's Archiv, Bd. 103, S. 301.
82. WEICHSELBAUM. *Zur Aetiologie der acuten Endokarditis*. Wiener mediz. Wochen., N. 41, 1885.
83. CORNIL e BABES. *Les bactéries et leur rôle*. Paris, 1885.
84. RIBBERT. *Ueber experimentelle Myo- und Endocarditis*. Fortschritte der Medicin. N. 1, S. 1, 1886, und Centralbl. für die mediz. Wissenschaft, N. 22, 1886.
85. ORTI. *Ueber die Aetiologie der experimentellen mycotischen Endocarditis*. Virchow's Archiv, Bd. 103, S. 333, 1886.
86. MARTINOTTI. *Le anomalie numeriche delle valvole semilunari del cuore: la loro genesi, i loro rapporti con le affezioni della vita extraterina*. Gazzetta delle Cliniche, anno 23, semestre 1°, 1886.
87. BONOME. *Contributo allo studio degli stafilococchi piogeni*. Giornale della Regia Accademia Medica di Torino, anno 49, vol. 34, pag. 603, 1886.
88. SENGER. Archiv für experiment. Patholog., Bd. 20; Deutsche med. Wochen., N. 4, 1886.

89. BRANWELL. The american journal of the med. science, 1886.
90. LETULLE. Progrès médical, n. 41, 1886.
91. LANCEREAUX. Gazette des hôpitaux, 1886.
92. LEDOUX et LEBARD. *Pathogénie de l'endocardite ulcèreuse*. Arch. gén. de médéc., 1886.
93. NETTER. *De l'endocardite végétante-ulcèreuse d'origine pneumonique*. Archiv de Physiolog. norm. et patholog., n. 5, pag. 106, 1886; Archiv génér. de médéc., 1887.
94. LEGROUX-BOUILLAUD. *Traité clinique des maladies du coeur*. 1835.
95. HESCHL. *Zur Casuistik Actio! der Endocardit*. Oesterreiche Zeitsch., 1862.
96. BIACH. *Aneurysmen der Herzklappen*. Jahrb. der Gesellsch. der Wiener Aerzt. 1878.
97. OSLER DE MONTRÉAL. Archives of medicine New-York, 1881; *Lectures on ignorant endocarditis*. Lancet 1°, 1885.
98. GULLIVER. *Two cases of ulcerative endocarditis following pneumonica*. Saint Thomas Hospital reports, XII, 1882.
99. BARTH. Revue de médecine, 1882.
100. BOZZOLO. Giornale di medicina di Torino, 1882.
101. COLOMIATTI. Giornale di medicina di Torino, 1882.
102. ROUSTAN. Progrès médical, 1886.
103. FRÄNKEL. Zeitsch. für Klinisch. medic., 1886.
104. NETTER e MARTHA. Archiv. de physiolog. norm. et patholog., 1886.
105. LANCEREAUX e BESANÇON. Archives génér. de médéc., 1886, sept.
106. PRUDDEN. *An experimental Study of Mycotic or malignant ulcerative Endocarditis*. American Journal of the med. Sciences, january, pag. 1, 1887.
107. FRÄNKEL e SÄNGER. *Untersuchungen über die Aetiologie der Endocarditis*. Virchow's Archiv, Bd. 108, S. 286, 1887.
108. STERN e HIRSCHLER. *Beiträge zur Aetiologie und Symptomatologie der ulcerösen Endocarditis*. Wiener med. Presse. N. 27-28, 1887.
109. GIRODE. Progrès médic., 1887, n. 30.
110. MEYER. Deuts. Archiv für Klin. medic., 1887.
111. ZIEGLER. *Lehrbuch der patholog. Anatom.*, 5. Aufl., 1887; Wiener med. Wochenschrift. Beilage zu N. 24, 1888.
112. BIRSCH-HIRSCHFELD. *Lehrbuch der patholog. Anatom.*, 3. Auffag, 1887.
113. VINAY. Lion médical, 1888, n. 13.
114. STEINBERG. Centralbl. für Bacteriol., Bd. 3, S. 460, 1887.
115. WEICHELBAUM, *Zur Aetiologie der acuten Endocarditis*. Centralbl. für Bacterien und Parasitenk. Jahrg. 1, Bd. 2, N. 8, 1887.
116. DRESCHFELD. *Streptococcique Endocarditis*. Patholog. Society of Manchester, october, 1887.
117. TIZZONI e MIRCOLI. *Della infezione setticocmica e specialmente di quella determinata dallo streptococco piogeno*. Memoria della R. Accad. delle Scienze di Bologna, t. 9, serie 4ª, pag. 97, 1888.
118. GILBERT e LION. Comptes rendus de la Société de biologie. Paris, 1888.
119. PERRET e RODET. Société de biologie, 1889.
120. VAILLARD. Société médicale des hôpitaux, 1890.
121. POPOFF. *Microbe du rhumatisme articulaire*. Bulletin médical, n. 24, 1888.

122. ZIEGLER. *Untersuchungen über den Bau und die Entstehung der endocarditischen Efflorescenzen.* Verhdl. d. Kongr. f. in Med. in Wiesbaden, 1888, S. 339.
123. ROSENBACH. *Bemerkungen zur Lehre von der Endokarditis mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse.* Deut. med. Wochenschs., 1887, S. 705.
124. TAVEL. *Untersuchung über den Bau und Entstehung der endocarditischen Efflorescenz.* Inaug. Dissertat. Tübingen, 1888.
125. WEICHELBAUM. *Beiträge zur Aetiologie und patholog. Anat. d. Endoc.* Ziegler's Beiträge, IV, 1889.
126. OSLER. *Note on Endocarditis in Phthisis.* J. Hokins Reports, vol. 2, 1890, n. 2.
127. CORNIL. *L'abeille médicale*, n. 51, 1884.
128. KUNDRAT. *Ueber das Vorkommen von Endocarditis bacterica bei Carcinom und Tuberkulose.* Wiener med. Blätter, 1885, N. 8, S. 239.
129. HELLER. *Centralbl. für Bakterien, etc.*, janv., 1887.
130. BIRSCH-HIRSCHFELD. *Tuberkulose in Herzen.* Centralbl. für allg. Patholog., 1891, II.
131. LISTZ. *Endocarditis tuberculosen Ursprunges.* Gyóyászat. Budapest, 1892, S. 247.
132. CANTILLO. *De l'endocardite dans l'infection tuberculeuse.* Thèse de Paris, 1892.
133. LION. *France médicale*, 1892.
134. LONDE e PETIT. *Endocardite végétante tuberculeuse.* Archiv génér. de médec., pag. 94, 1894.
135. COURMONT. *Cobaye inoculé avec le produit d'une endocardite.* Lyon médical, 1894, n. 21.
136. LEYDEN. *Ueber die Affektion des Herzens mit Tuberkulose.* Deuts. med. Woch., 1896, S. 19.
137. ETIENNE. *Des endocardites dans la tuberculose.* Archiv. de médecine experim., 1898.
138. TEISSIER. *Des lésions de l'endocarde chez les tuberculeux.* Paris, 1894.
139. BIONDI. *Beitrag zum Studium der Endokarditischen Efflorescenzen bei Tuberkulösen.* Centralbl. für allg. Patholog. u. patholog. Anatomie, 1895, S. 105.
140. HANOT. *Contribution à l'étude de l'endocardite tuberculeuse.* Archiv. génér. de méd., juin 1893.
141. VITTI. *L'endocardite secondo le odierne dottrine microparassitarie.* Atti della R. Accad. dei Fisiocritici. Siena, vol. 2°, serie 4ª, 1890.
142. LION. *Essai sur la nature des endocardites infectieuses.* Thèse de Paris, 1890.
143. FRAENTZEL. *Die Entzündungen des Endocardiums.* Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens, 1891.
144. LEYDEN. *Ueber intermittierendes Fieber und Endocarditis.* Zeitsch. für Klin. Med., 1882, Bd. 4, S. 321.
145. DIMOFF. *Endocardite infectieuse apyrétique.* Thèse de Montpellier, 1892.
146. TIROLOIX e ROSENTHAL. *Endocardite végétante streptococcique, myélite surajûe en foyer, paralysie, mort.* Bulletin de la Société anatomique, n. 9, pag. 380, 1897.
147. BIGNAMI. *Endocardite pneumonica.* Bollettino della Società Lancisiana, 1892.
148. LEUBE. *Specielle Diagnostik.* Bd. I., S. 16; Bd. II., S. 46, 1893.
149. LEYDEN. *Ueber Endokarditis gonorrhöica.* Deut. med. Wochen., 1893.
150. WILMS. *Zur Endokarditis gonorrhöica.* München. med. Wochen., 1893.
151. MIKAELIS. *Ueber Endokarditis gonorrhöica.* Deut. med. Wochen., 1893.

152. MIKAELIS. *Ueber einen neuen Fall von Endocarditis gonorrhoeica*. Zeitschs. für Klin. med., 1896.
153. THAYER e ALUMER. *Jokn's Hopkins hosp. Bull.*, 1896.
154. THAYER e LAZEAR. *The Journal of esperim. med.*, 1899.
155. LENHARTZ. *Ueber acute ulzeröse Endocarditis*. München. med. Wochensc. 1893.
156. UGOLINI. *Su di un caso di endocardite gonococcica*. Bollettino della R. Accadem. medica di Roma, anno 21°, fascic. 8°, 1905.
157. DURANTE. *Un cas d'endocardite végétante à pneumocoque*. Gaz. méd. de Paris, 8 juil. 1893.
158. DESSY. *Etiologia delle endocarditi*. Lo Sperimentale. Sez. di biolog., anno 48° fascic. 4°, 1894.
159. DESSY. Lo Sperimentale, anno 52°. Archivio di biologia, fascic. 1°, 1898.
160. MARTHA. *Les endocardites aigües*. Paris, Rüff e C., 1895.
161. VERRAGUTH. *Untersuchungen über normale und entzündete Herzklappen*. Inaug. Dissert. Zurich. Berlin, 1895; Virchow's Archiv Bd. 139.
162. KERCHENSTEINER. *Endocarditis pneumonica der Pulmonalklappen*. München. mediz. Wochen., 1897, N. 29, 30, 31.
163. KAUFMANN. *Handb. der patholog. Anatom.* Berlin, 1904.
164. WANDEL. *Corbt. für schw. Aerzte*, 1900.
165. HENKE. *Zur Endocarditis pneumonica*. Virchow's Archiv. Bd. 163, S. 141, 1901.
166. ACHALME. *Recherches sur l'anatomie patholog. de l'endocardite rhumatismale*. Archiv. de méd. expérim., 1898, pag. 370.
167. MAKAEIS e BLUM. *Ueber experimentelle Erzeugung von Endocarditis tuberculosa*. Deut. med. Wochen., Jahr. 24, N. 35, S. 550, 1898.
168. LEE. *Ueber Aetiologie der Endocarditis und ihre Beziehung zur Bacteriologie*. Inaug. Dissert. Berlin, 1898.
169. HARBITZ. *Studien über Endocarditis*. Deuts. med. Wochensch., 1899, N. 9.
170. BARTEL. *Zur Aetiologie und Histologie der Endocarditis*. Wfener klin. Wochen., 1901, S. 1004; Centralbl. für allg. Pathol. und Pathol. Anat., S. 620, 1902.
171. ZIEGLER. *Lehrbuch der speziel. patholog. Anatom.*, 1902, S. 16, 29.
172. LITTEN. *Ueber Endocarditis*. Deut. med. Wochens., 1902, N. 21, 22.
173. KAUFMANN. *Lehrbuch der pathol. Anatom.*, 1901, 2. Aufl.
174. NEUMANN. *Zur Kenntniss der fibrinoiden Degeneration der Bindegewebs bei Entzündungen*. Virchow's Archiv, Bd. 144, S. 232.
175. NEUMANN. *Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exudation*. Virchow's Archiv, Bd. 146, S. 193.
176. SCHLAGENHAUSER. *Ein Fall von Influenza Endocarditis der Aortenklappen und des offenen Ductus Botalli*. Zeitschrift für Heilk., Bd. 22, Abth. für pathol. Anat.
177. GÖRGES. *Berliner klin. Wochen.*, 1902, N. 32.
178. KLOTZ. *Endocarditis settica geheilt durch intravenöse Silberinjektion*. Deut. med. Wochen., N. 29, S. 524, 1902.
179. LITTEN. *Ueber den Zusammenhang zwischen allgemeiner Krankheiten und solchen des Augenhintergrundes*. Deut. med. Wochen., N. 3, S. 37, 1902.
180. TOUCHÉ. *Endocarditis syphilitica*. Société médic. des hôpitaux. Mars, 1902. Centralbl. f. allg. Pathol. und Patholog. Anat., 1903.
181. HUCHARD. *Consultazioni mediche. Clinica e Terapia*. 3ª edizione. Vallardi, pag. 244.
182. LOEB. *Ueber Endocarditis gonorrhoeica*. Archiv. für Klin. Med., Bd. 65, S. 411.

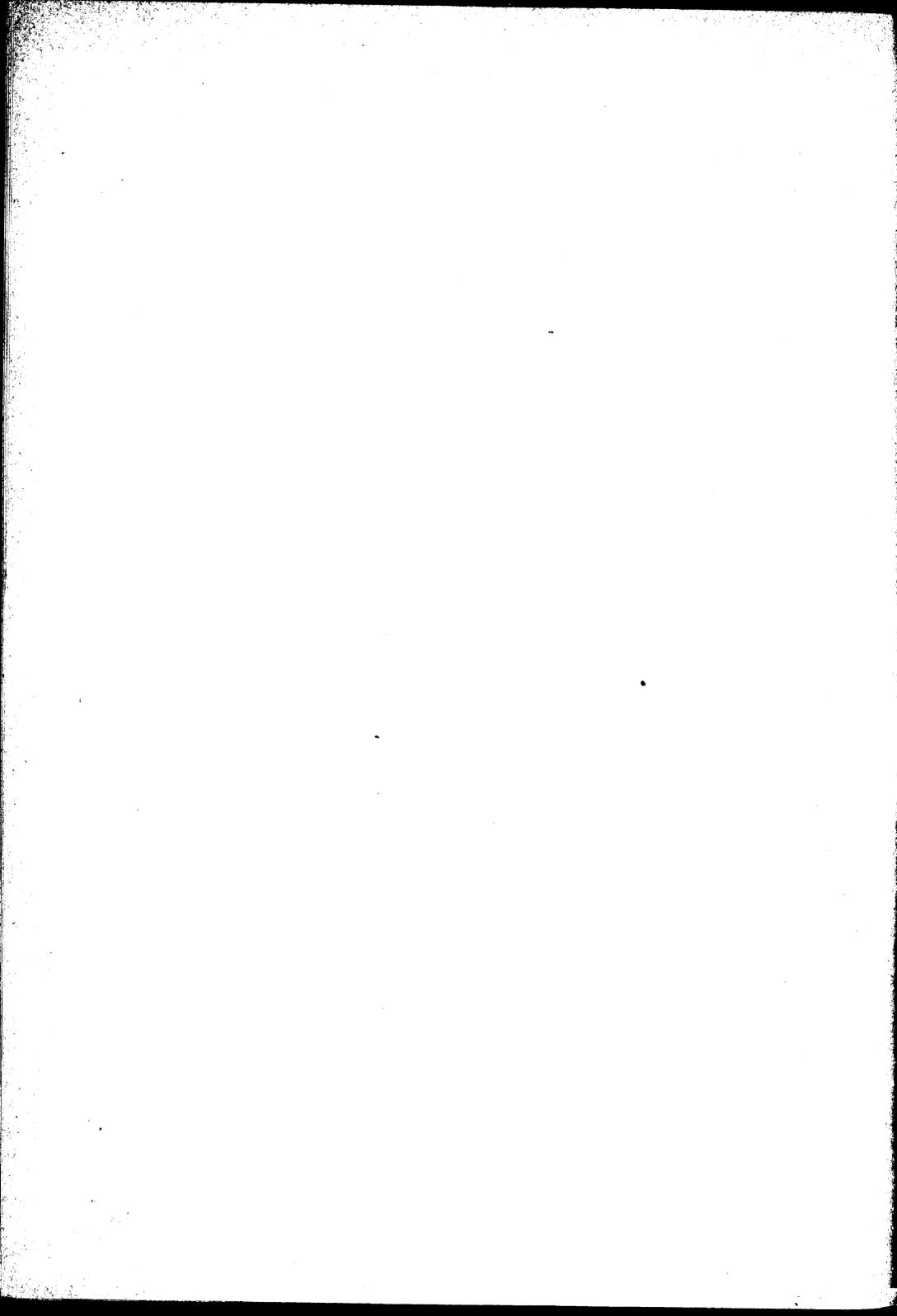
183. LIBMAIN. *Somme interesting cases of Endocarditis*. Proceeding of the New-York pathological Society. Febr. March., 1903.
184. TAROZZI. *Contributo alla conoscenza dell'endocardite tubercolare*. Clinica Moderna. Anno 89, n. 34, 1902. Centralbl. für allg. Patholog. und Patholog. Anat., 1903.
185. MILLER. *A case of malignant Endocarditis with meningitis pneumococcus infection*. Boston. Med. and Surg. Journal, 1903, Juli 9.
186. MARFIELD. *Acute ulcerative endocarditis caused by the Meningococcus (Weichselbaum)*. University of Pennsylvania. Bull. Med., 1903.
187. LESIEUR. *Endocardite infectieuse subaigüe à pneumocoques*. Journ. de physiolog. et de pathol. génér., 1903, S. 1114.
188. WIDAL e LEMIERRE. *Endocardite ulcereuse*. Société médic. des hôpitaux, 1903.
189. BRAILLON e TOUSSET. *Endocarditis primäre tuberculöse*. Société méd. des hôpitaux, 1903. Baumgarten's Jahres, 1904.
190. KÖNIGER. *Histologische Untersuchungen über Endocarditis*. Arbeiten a. d. patholog. Institut zu Leipzig, N. 2.
191. HANOT. *Contribution à l'étude de l'endocardite tuberculeuse*. Archiv génér. de médec., juin 1893.
192. LITTE. *Ueber die maligne (nicht septische) Form der Endocarditis rheumatica*. Berlin. klin. Wochensh., 1899, N. 28, 29.
193. LENHARTZ. *Ueber die septische Endocarditis*. Münch. med. Wochensh., 1901.
194. LENHARTZ. *Die septischen Erkrankungen*. Spez. Pathol. u. Therap. von Nothnagel, Bd. III., 4. Abth., 1903.
195. COUTON. *Endocardite blénorrhagique, double phlébite des membres inférieures*. Archiv génér. de méd., t. 2, 1904.
196. DUBÉ. *Infection blénorrhagique aigüe, periendocardite, néphrite et mort*. Union médicale du Canada Montr., t. 33.
197. LUMSDEN e WERTENBASKER. *Remittend malarial fever; acute endocarditis, collapse of right lung*. Resp. Surg. gen. Publ. Health and Mar. Hosp. Sew., U. S. Washington, p. 498, 1904.
198. LUGINGER. *Streptotricheen als Ursache von Endocarditis des Rindes*. Monat. für Tierheilk., Bd. 15, S. 289, 1904.
199. REYE. *Endocarditis gonorrhoeica acuta*. Vereinsbeilage d. Deut. med. Wochen., S. 412, 1904; und Baumgarten's Jahresber., 1904, S. 238.
200. ELSNER. *On the resemblance of malignant endocarditis to typhoid and paratyphoid infection*. Medical News., May 9, 1904.
201. SICARD. *Contribution of the study of ulcerative endocarditis*. American Journal of Med. Scienc., nov, 1904.
202. LORTEIL, JACOB, SABAREANN. *Présence de bacillus de Kock dans une endocardite mitral à processus fitro-calcaire intense chez un phthisique fibreux*. Bullet. et mém. de la Soc. Anat. de Paris, n. 3, 1904.
203. MÜLLER. *Endokarditis in Anschluss an einen gonorrhoeischen Gelenk-rheumatismus*. Deut. militär. ärztl. Zeitsch., H. 2, 1904.
204. DUCKWORT. *Acute maligne Endocarditis*. Brit. med. Journal, N. 2270.
205. EDSALL e ROBERTSON. *A case of postpneumonic endocarditis*. Proceed. of the Patholog. Soc. of Philadelphia, Juni 1904.
206. THOREL. *Pathologie der Kreislauforgane* in Lubarch's und Ostertag's Ergebnisse. Jahrg. 9, 1. Abth., S. 683, 1904.
207. PROCHAZKI. *Endocarditis experimentalis*. Sbornik Klinicky, t. 5, fasc. II, pag. 147, 1904.

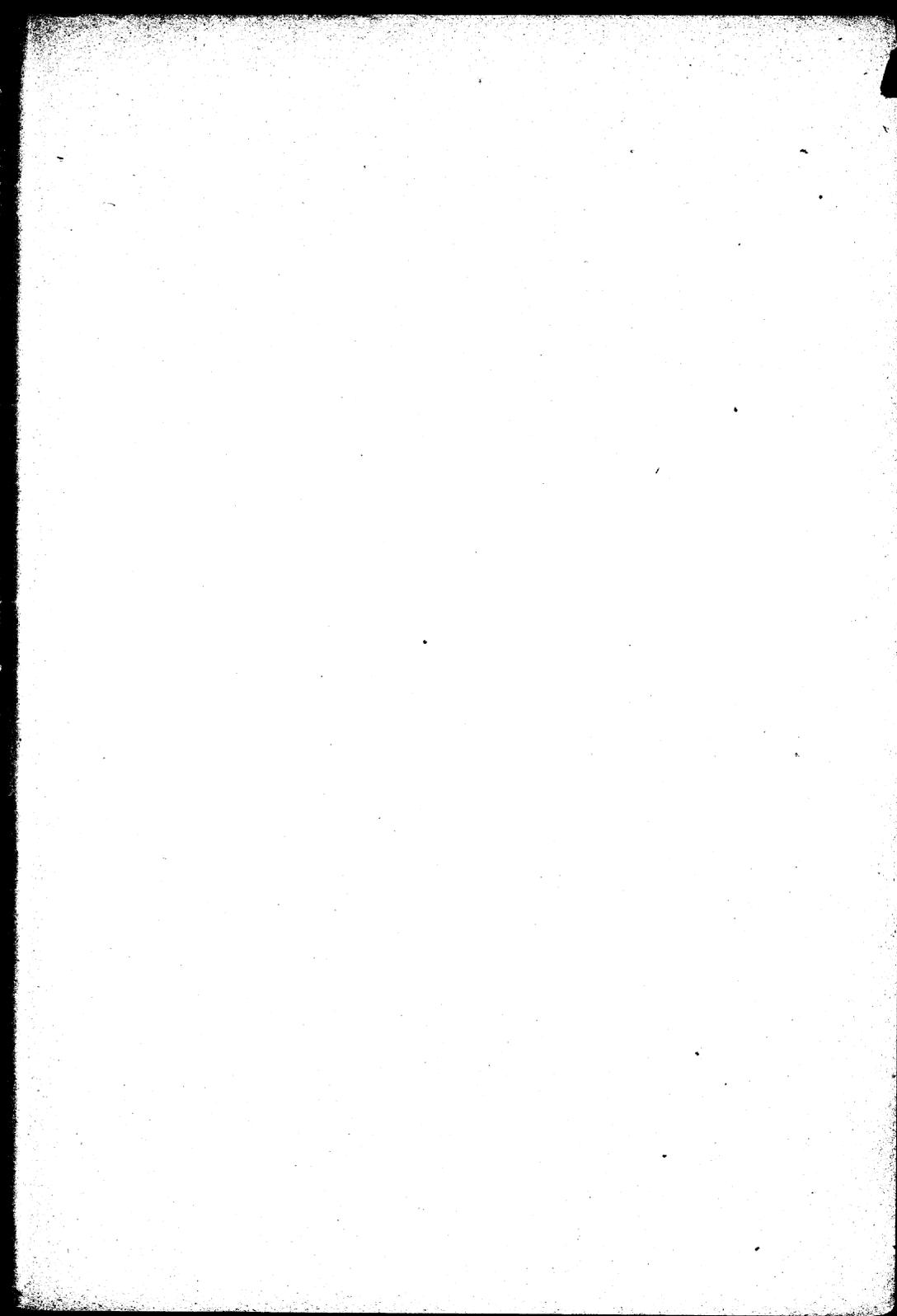
208. HUNTER e WILLIAM. *A case of endocarditis due to the micrococcus gonorrhoeae*. Brit. med. Journal, 1905, March. II.
209. FABRIS. *Contributo alla conoscenza dell'endocardite pneumonica*. Archivio per le Scienze mediche, vol. 28, n. 19, 1905.
210. COLEMANN. *The pseudomalarial types of infective endocarditis*. American Journal of the med. scienc. March., 1905.
211. LIVINGSTONE e JUBB. *Infectiöse Endocarditis und Meningitis im Anschluss an Pneumonie*. Lamet, N. 4252.
212. WEICHSELBAUM e GLION. *Micrococcus meningitis cerebrospinalis als Erreger von Endocarditis*. Wien. klin. Wochensch., N. 24, 1905.
213. RIBBERT. *Embolische Endocarditis*. Deuts. med. Wochenschrift, N. 43, S. 1437, 1905.
214. SCHABERT. *Patholog. und klinische Diagnose der Endocarditis acuta*. Petersb. med. Wochensch., N. 41, 1905.
215. BUXBAUM. *Physikalische Therapie bei acuter und chronischer Endocarditis*. Blätter f. klin. Hydrotherapie, N. 2, 1905.
216. HORDER e SCOFIELD. *Behandlung der Endocarditis mit Pneumococceheilserum*. Lancet, N. 4264; Deut. med. Wochen., 1905.
217. SPENCER. *Endo- und Pericarditis post. scarlatinosa mit Antistreptococcenserum geheilt*. Lancet, N. 4251. Deut. med. Wochensch., 1905.
218. DE VECCHI. *Ricerche sperimentali sull'endocardite da tossine batteriche*. Archivio di Anat. patol. e Scienze affini, anno 1^o, fasc. 2^a, 1905.
219. HERSCHEIMER. *Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Syphilis*. Lu-barsch. Ostertag. Ergebnisse, 1906.
220. LEBERT. *Iconogr. patholog.*, 1849.
221. DITTRICH. *Wiener medic. Wochensch.*, 1870.
222. GANBERIN. *Giornale italiano delle malattie veneree*, 1866, pag. 5.
223. OPPOLZER. *Wien. med. Wochenschrift*, 1870.
224. DECKWORTH. *The Lancet*, 1895.
225. NALTY. *Med. times and gaz.*, 1873.
226. BROWICZ. *Centralbl. f. d. medic. Wissensch.*, 1877, N. 19.
227. GRAEFFNER. *Deut. Archiv f. klin. Med.*, 1877.
228. HENDERSON. *Tr. of pathol. soc. of London*, 1882, p. 53.
229. TISSIERS. *Lyon médical*, 1882.
230. NIKIFOROFFS. *Med. Rundschau*, 1889, S. 763.
231. JÜRGENS. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1889, S. 1074.
232. COHNHEIM. *Inaug. Dissert. Würzburg*, 1891.
233. ISRAELS. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1895, N. 36.
234. TANEFFS. *Inaug. Dissert. Berlin*, 1896.
235. LAZAREW. *Presse médic.*, 1896, n. 103.
236. WOLKE. *Medizin Obosrenje*, 1903, n. 16.
237. PRESSLEY. *Maligne Endocarditis*. *Journal of American Association*, n. 5, 1906.
238. HERZFELD. *Traumatische Endocarditis*. *Journal of American Association*, n. 12, 1906.
239. RAW. *Heilung maligner Endocarditis durch Antistreptococcenserum*. *Lancet*, N. 4312; *Deutsche Medic. Wochen.*, 1906.
240. GRIFFITH. *Infectiöse Endocarditis*. *Lancet*, N. 4337.

241. SORGO e SUESS. *Endocarditis bei Tuberculose*. Wiener klin. Wochensch. N. 7, 1906; Centrabl. f. allgemein. Pathol. u. pathol. Anat., 1906.
242. SCHULTZE. *Ueber Endocarditis tuberculosa parietalis*. Centrabl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anatom., 1906. N. 8. S. 305.
243. GAULTIER. *Endocarditis der Tuberculösen*. Deut. Med. Wochensch., 1906; Gazette des hôpitaux, n. 52, 1906.
244. HOPPE SEYLER. *Die Behandlung der Endocarditis*. Deuts. Med. Wochen., N. 4, S. 132, 1907.
245. REYE. *Ein Beitrag zur septischen Endokarditis*. Centrbl. f. Allgem. Pathol. und patholog. Anatom., N. 4. S. 136, 1907.
246. MEYER. *Six cases of malignant Endocarditis*. Medical Record, New-York, 7 December, 1907.
- 246-A. KAUFMANN *Lehrb. der pathol. Anat.*, IV Aufl., 1907
- 246-B. BANTI. *Anatomia patologica*. Società Edit. Libreria. Vol. 1°, pag. 532.
247. DE VECCHI. Bollettino delle Scienze Mediche di Bologna. Gennaio, 1908.
248. M. LEVI. *Contributo allo studio dei veleni del b. coli commune*. Annali d'igiene sperimentale, anno 1905, fasc. 1°.
249. IACOBELLI. *Sulle infezioni renali ascendenti*. La Riforma medica, pag. 1286. n. 46, 1903.
250. WASSERMANN. Berliner klin. Wochen., 1899, N. 33.
251. SINGER. Wiener medicin. Presse, 1898, N. 15.



57136





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | **FRANCESCO DURANTE**

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciali corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc. ecc. Contiene anche un riepilogo con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica una rubrica speciale e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO

contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia i più completi possibili e che meglio rispondono alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica	L. 15	20
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica »	15	20
3. Alle tre sezioni insieme	> 20	27
4. Alla sola sezione pratica	> 10	12.50

Un num. separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 50.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli illustrati di 48 pagine, che in fine di anno formeranno due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine.

Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.