

*All' Egregio Collega Dr. Magan
Onoraggio dell' A.*



DOCT. P. SORGENTE

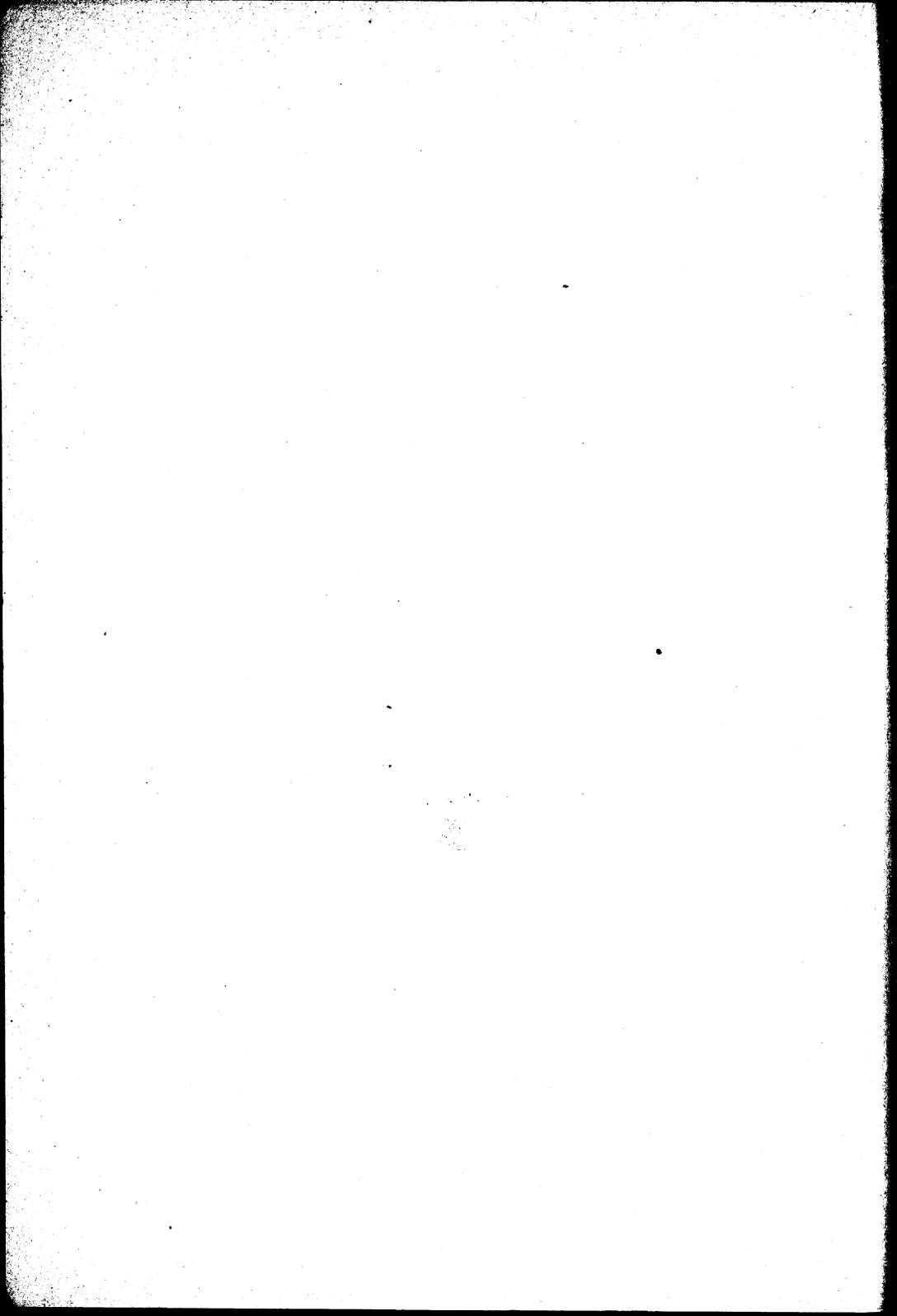
**Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite
cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni. Contributo
alla biologia del meningococco.**



*m. z.
B
65
93*

ROMA
SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

1902



DOTT. P. SORGENTE

**Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite
cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni. Contributo
alla biologia del meningococco.**



OTEC



ROMA
SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

—
1902

Estratto dal *POLICLINICO*, Vol. VIII-M, 1902

Roma, 1902 — Tip. Nazionale di G. Bertero e C

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. L. CONCETTI

Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni. Contributo alla biologia del meningococco (1)

per il dott. P. SORGENTE, assistente.

Dopo l'introduzione e il largo uso della puntura lombare nella pratica della medicina infantile, accanto alle progredite nostre conoscenze sull'etiologia delle meningiti nell'infanzia, uno dei fatti più importanti risultatone è stato la destituzione, per così dire, dall'etiologia della meningite cerebro-spinale epidemica del diplococco lanceolato e capsulato di Talamon-Fränkell, e la sostituzione ad esso del meningococco di Weichselbaum.

È noto, però, che, a tutt'oggi, affatto concordi sono le idee degli autori su quest'ultimo microrganismo, e molto incomplete le nostre conoscenze sulla sua biologia.

Il Pflaundler, sintetizzando nel 1899 le osservazioni e le opinioni dei precedenti autori, finiva collo stabilire due tipi di meningococco, l'uno bene distinto dall'altro, e cioè il tipo Weichselbaum e il tipo Heubner, o, com'è più giusto, Jäger-Heubner.

Il primo avrebbe i seguenti caratteri: aggruppamenti in tetraedri, raramente in corte catenine.

Si scolora col Gram.

Nell'agar a 37°, dopo 48 ore, forma delle coloniette isolate come goccioline di rugiada.

(1) Lavoro comunicato al IV Congresso pediatrico tenutosi in Firenze dal 15 al 20 ottobre 1901.

Non si sviluppa alla temperatura ordinaria, nè in brodo, nè in gelatina, nè su patate.

Il secondo avrebbe i seguenti caratteri:

Aggruppamenti in ammassi, spesso formazione di catenelle.

Si colora col Gram, si sviluppa rigogliosamente dando patine più o meno spesse.

Si sviluppa anche alla temperatura ordinaria (18°) in brodo, su gelatina, su patate, nel latte.

Ora questi due tipi, già generalmente accettati, sono stati recentemente dimostrati semplici varietà di un unico microrganismo anche dal mio maestro prof. Concetti, e poi dal mio collega di clinica dott. Longo, i quali osservarono tutte le differenze anzicitate, ed altre ancora, in uno stesso meningococco, isolato dallo stesso malato, in rapporto con le diverse condizioni di vita in cui il microrganismo si teneva.

Assieme ad essi, tutti gli autori, compresi i più recenti, come l'Hunter, il Nuthall, il Mariotti-Bianchi, ritengono il diplococco intracellulare di Weichselbaum, il vero agente specifico della meningite cerebro-spinale sia epidemica che sporadica, e una specie affatto distinta dallo pneumococco.

Un caso di meningite cerebro-spinale da meningococco in un bambino di 40 giorni, occorso nella nostra Clinica in quest'anno, ha dato a me occasione di osservare fatti che, credo, mi autorizzino a non associarmi alle idee oggi dominanti, e ad accettarne altre, abbastanza razionali, che da quei fatti scaturiscono.

Esponiamo intanto il caso clinico. N. A. di giorni 40.

Nei genitori v'è lues sospetta per quanto entrambi in apparente buona salute.

Dei sette, figli il primo e il sesto vivono in mediocre salute; il secondo nacque asfittico e morì dopo due giorni, il terzo nacque di otto mesi atrofico e morì subito, il quarto nacque con una forte stenosi nasale e morì dopo un mese per emorragie in seguito a dilatazione forzata praticatagli da un sanitario; il quinto nacque bene e morì a 24 mesi di polmonite, il settimo è il bambino in esame.

Nacque a termine con testa grossa: durante i primi tre giorni fu nutrito con sciroppo e con qualche poppata di altre donne; poi fu attaccato al petto della madre che ha continuato ad allattarlo regolarmente.

Una circostanza di fatto degna di nota nella madre, si è che ella sofferse durante la gravidanza un abbondante catarro muco-purulento dai genitali, che cessò poco tempo dopo il parto, e che noi quindi non abbiamo potuto esaminare, come sarebbe stato interessante.

Sin dalla nascita il bambino ha presentato stitichezza, assopimento

sempre maggiore, e progressivo dimagrimento, malgrado la madre lo nutrisse abbondantemente col suo latte, assieme a quello di vacca umazzato.

Questi sintomi si accentuarono al quindicesimo giorno, assieme a frequenti lamenti del bambino.

Verso il ventesimo giorno comparvero le prime convulsioni generali, che crebbero di durata e d'intensità nei giorni successivi.

Ricoverato in Clinica a 40 giorni di età, e in venticinquesimo giorno di malattia, si riscontra il seguente

Esame obiettivo: Condizioni generali di atrofia e di marasma. Testa grossa, tondeggiante e rilevata a cupola; fronte alta, grande fontanella ampiamente aperta e tesa. suture divaricate; la sagittale arriva sin quasi alla glabella.

Ai lati della protuberanza occipitale, due zone di rammollimento grandi come una moneta di due soldi. Occhi infossati nell'orbita, pupille dilatate e non reagenti agli stimoli luminosi. Misure della testa:

Circonferenza massima	centim.	37.2
Arco occipito-frontale	»	20.8
Arco biauricolare	»	22.2
Diametro occipito-bregmatico	»	11.3
Id. biparietale	»	9.2
Id. biauricolare	»	8.7
Id. bizigomatico	»	6.6
Id. bifrontale	»	8.5

È difficile apprezzare, per le condizioni del bambino, lo stato degli organi toracici: i battiti cardiaci sono frequenti e deboli, il polso appena percepibile. Nè il fegato, nè la milza si mostrano ingranditi.

L'accesso convulsivo si svolge così: il bambino comincia dall'emettere un grido, cui segue forte contrazione delle palpebre, delle mascelle, delle dita della mano a pugno, intensa cianosi del volto, contrazione della nuca, opistotono completo.

La risoluzione dell'accesso è preceduta da emissione di bava schiumosa dalla bocca, che fluisce abbondantemente col cessare della contrazione spastica delle mascelle, cui seguono movimenti di masticazione e frequenti gemiti a singhiozzi.

L'accesso dura uno, due minuti e anche più; dopo il bambino ricade nell'assopimento fino ad un nuovo accesso. Durante le 24 ore che il bambino rimase degente in Clinica, non si nutrì in alcun modo, non urinò affatto, nè ebbe alcuna scarica. Fu fatta una puntura lombare, e si estrasse con aspirazione un liquido sanguinolento e purulento, da cui si fecero culture e preparati colorati. Ad intervallo di 8 ore, si fece la pun-

tura dei due ventricoli cerebrali laterali, estraendo da entrambi più di 30 cmc. di liquido torbido e verdastro, da cui furono fatte egualmente culture e preparati colorati.

Dopo un'ora dall'ultima puntura ventricolare, il bambino morì in preda ad un accesso convulsivo.

Autossia. — Midollo ricoperto di spesso essudato purulento fino alla cauda equina. La stratificazione purulenta si estende fino alla base del cervello (bulbo e ponte) ma non sulla volta.

L'essudato esterno comunica certamente, per il forame di Magendie, coi ventricoli, i quali sono fortemente dilatati, convertiti in ampie saccocchie con pareti poco spesse, contenenti un liquido verdastro piuttosto tenue alla superficie, pus denso e filante nel fondo e nelle parti declivi.

Aperte le cavità nasali, e quelle auricolari interne, non si riscontra essudato di sorta, ma su entrambe si striscia l'ansa di platino, e si allestiscono culture in brodo ed in agar.

Niente di notevole a carico degli altri organi.

Ricerche batteriologiche:

1. Liquido estratto con la puntura lombare.

Nei preparati dal sedimento si vedono abbondantissimi leucociti mono e polinucleati, contenenti nella maggior parte diplococchi in vario numero, da pochi, a trenta e più, raggruppati nel protoplasma cellulare, o parte fuori, parte dentro la cellula scoppiata (V. fig. 6).

Non mancano diplococchi liberi fra le cellule e cocchi isolati.

I diplococchi sono costituiti da elementi piccoli nella maggior parte, alquanto schiacciati nella faccia con cui si guardano, e solo nelle coppie isolate, che sembrano pure alquanto più grosse delle altre, è bene visibile la forma a semi di caffè. Si colorano bene con tutte le comuni sostanze coloranti, anche a freddo, e bene anche con il metodo di Gram.

Culture dopo 24 ore a 37° C.

Brodo appena intorbidato con leggero deposito fioccoso al fondo.

Nell'agar a becco di clarinetto, coloniette rotonde di varia grandezza, da punte a capocchie di spillo, giallette, in molti punti confluenti in modo da formare una patina d'apparenza omogenea, umida, spessa, di colore giallo più intenso, iridescente ai margini come le coloniette isolate (V. fig. 2).

Nelle piastre di agar, dopo 36-40 ore, colonie rotondeggianti, le superficiali con contorni sbiaditi e frastagliati, e colorito giallo più marcato nel centro e contenuto grossolanamente granuloso; le profonde più piccole, con bordi netti, irregolari, contenuto finamente granuloso, colorito giallo intenso nel centro che va facendosi sempre più chiaro verso la periferia.

In molte delle colonie superficiali è visibile un nucleo rotondeggiante, eccentrico, a contenuto grossolanamente granuloso.

Nelle piastre di gelatina, dopo 48 ore, colonie puntiformi, grige, tendenti al gialletto, a superficie convessa.

Dopo 3-4 giorni nelle colonie superficiali, divenute grandi come piccole lenti (ingrandimento 112 d.), si osserva un nucleo rotondeggiante, eccentrico, di colore giallo-marrone.

Le colonie profonde sono gialle ed hanno un contenuto finissimamente granuloso quasi omogeneo.

Nelle infisioni in gelatina (dopo 48 ore a 18° C.) scarso sviluppo in superficie sotto forma di esile dischetto giallo-grigio attorno al punto di infissione, e piccole coloniette puntiformi lungo il tramite, le ultime staccate l'una dall'altra.

Nei giorni successivi, tanto il dischetto superficiale che le coloniette sottostanti, sono ancora più splendenti, e notasi pure un leggero alone di fluidificazione della gelatina attorno alla metà superiore del tramite d'infissione.

Su patate, a 37° C, dopo 36-40 ore, si ha una patina esilissima, lucente, risultante dall'aggregazione di coloniette puntiformi di colorito grigiastro, che diventarono ancora più evidenti nei giorni successivi.

Nel latte si sviluppò bene, coagulandolo lentamente dopo 48 ore.

La cultura in brodo contiene diplococchi alquanto appiattiti nella faccia con cui si guardano; si notano molti mucchi, rare catenine di 2-3 coppie, in alcune coppie un cocco più grosso dell'altro. Mobilità assente; restano colorati in violetto col Gram, anche facendo agire lungamente il Lugol.

2. Liquido dei ventricoli cerebrali.

Nei preparati dal sedimento abbondantissimi leucociti mono e polinucleati, ripieni in gran parte di diplococchi ammassati nel protoplasma cellulare. Abbondanti diplococchi isolati al di fuori delle cellule, con nette forme a semi di caffè: tutti resistenti al Gram (V. fig. 7).

Culture a 37° dopo 24 ore.

Brodo limpido: leggero deposito polverulento dopo 5-6 giorni.

In agar a becco di clarinetto numerosissime colonie puntiformi, grigie, tutte staccate, discretamente splendenti, e che danno l'aspetto di una finissima polvere sparsa sulla superficie dell'agar (V. fig. 1).

Tale aspetto si conserva a lungo anche dopo tre mesi di termostato.

Nelle piastre di agar e di gelatina colonie uguali a quelle ottenute dal liquido della puntura lombare.

Nelle infisioni in gelatina nessuno sviluppo in superficie, e lungo il tramite d'infissione solo al 6°-7° giorno, piccolissime coloniette come punte di spillo tutte staccate.

Su patate nessuno sviluppo: il latte è coagulato dopo 48 ore incompletamente.

La cultura in brodo contiene diplococchi in mucchi e in catenine, come i precedenti, forme tetradiche e cocchi isolati scarsi. In molti è evidente la forma a semi di caffè; mobilità assente; si colorano benissimo col Gram (V. fig. 8).

3. *Dalle cavità interne del naso.* — Culture dopo 24 ore a 37° C.

Brodo torbido con deposito polverulento abbondante.

In agar per strisciamento patina uniforme, spessa, polposa, splendente, umida, giallo arancione come una patina di stafilococco aureo (V. fig. 3).

Ai margini della patina due piccoli ammassi di colonie puntiformi, alcune isolate e grosse come capocchie di spillo a margini irregolari, rilevate sulla superficie dell'agar.

Queste piccole coloniette scompaiono nei trapianti successivi in agar dove si vedono solo patine uniformi e spesse.

Nelle piastre di agar colonie rotondeggianti di colore giallo marrone, più finamente granulose al centro che alla periferia, molte provviste di un grosso nucleo più scuro del resto della colonia.

Nelle piastre di gelatina, dopo 24 ore a 18°, colonie rotondeggianti, a contorni ondulati, giallette a contenuto grossolanamente granuloso, molte con nucleo più scuro nel centro.

Nelle infissioni in gelatina, dopo 24 ore, discreto sviluppo in superficie: lungo la linea d'innesto coloniette puntiformi, le ultime staccate l'una dall'altra.

Lo sviluppo in superficie si fa anche maggiore nei giorni successivi, con produzione di un piccolo alone di fluidificazione ad imbuto della gelatina.

Su patate si ha una patina estesa, umida, grigiastrea.

Il latte resta coagulato dopo 24 ore.

I brodi contengono diplococchi di media grandezza, molti schiacciati nella faccia con cui si guardano, cocchi isolati, non catene, non mucchi; mobilità assente. Colorati con lo Ziehl sembrano rigonfi: col Gram restano colorati intensamente in violetto (V. fig. 11).

Notevole, in tutti i preparati colorati, una alone a mo' di capsula circondante i diplococchi.

4° *Dalle cavità interne dell'orecchio.* — Culture perfettamente uguali alle precedenti in tutti i terreni.

I diplococchi delle culture in brodo sono, però, alquanto più piccoli dei precedenti, e uniti taluni in tetraedri (V. fig. 13).

Presero tutti bene il Gram.

Stabiliti questi caratteri differenziali fra i quattro diplococchi da me

isolati, era logico pensare che essi tenessero più che a diversità di specie, alla diversità di terreno su cui erano vissuti.

Guidato da questo concetto, intrapresi una serie di ricerche accurate e minuziose sull'influenza e sulle modificazioni che potessero produrre nei quattro campioni di diplococco i seguenti fattori:

- a) la vita saprofitica e i vari terreni culturali;
- b) l'età, la temperatura;
- c) la vita parassitaria in alcuni animali (conigli e cavie);
- d) il liquido cefalo rachideo normale in vitro.

a) *Influenza della vita saprofitica e del terreno di cultura sul diplococco proveniente dalla puntura lombare, che chiameremo I.* — I brodi, anche dopo ripetuti passaggi e dopo parecchi giorni di temostato a 37° C., si mantengono quasi limpidi, e solo agitandoli, si solleva dal fondo un leggero sedimento fioccoso.

Gli strisciamenti, sia in agar glicerinato semplice, che con addizione di urina, sin dai primi passaggi, danno patine quasi uniformi, spesse, polpose, di colore giallo-arancione, con qualche rara colonia isolata, rotondeggiante ed ovalare (nel 1° e nel 2° passaggio), della grandezza di una grossa capocchia di spillo.

Diplococco proveniente dalla puntura dei ventricoli, che chiameremo II. — I brodi hanno presentato, nei molteplici successivi passaggi, gli stessi caratteri; sempre limpidi con scarsissimo deposito fioccoso al fondo dopo parecchi giorni di temostato.

Gli strisciamenti in agar semplice o con urina, hanno costantemente dato sviluppo a numerose coloniette puntiformi, staccate, grige, simili alla cultura originale; anzi, dal terzo passaggio in poi, le coloniette diventano più scarse, più distanti fra loro e più trasparenti.

Diplococco proveniente dalla cavità interna del naso (III diplococco) e dell'orecchio (IV diplococco) — Sin dai primi passaggi, le culture per strisciamento in agar hanno subito una modificazione, quella cioè di perdere gradatamente la tinta arancione primitiva, divenendo patine sempre spesse, polpose, umide, splendenti, ma giallette e poi biancolattee.

Al quarto passaggio, lontano un mese dalla cultura originale, si ebbe per il diplococco del naso una patina esile, non molto estesa in superficie, grigia, fortemente iridescente: per il diplococco dell'orecchio una patina nastriforme, poco spessa, gialletta, con piccole coloniette isolate ai margini, grandi come capocchie di spillo.

b) *Influenza dell'età e della temperatura sul I diplococco.* — Cultura in brodo stata un mese in temostato a 37° C.

Si presenta poco torbida e con discreto deposito fioccoso. Contiene di-

plococchi di media grandezza ecocchi isolati, corte catenine di 3-5-7 cocchi, o di 3-4 diplococchi, qualche forma tetradica, qualche piccolo mucchio.

Cultura in brodo tenuta un mese a 18° C. Si presenta con gli stessi caratteri, contiene le stesse forme con cocchi isolati più abbondanti. Non hanno mobilità; si colorano col Gram.

Culture per strisciamento in agar, sia glicerinato semplice, che con urina da entrambe le culture in brodo.

Dopo 24 ore di termostato a 37°, numerosissime coloniette puntiformi, grandi come piccole capocchie di spillo, turchinicie, umide, splendenti, iridescenti, confluenti in una patina apparentemente uniforme nella parte mediana, ma risultante anch'essa da numerosissime coloniette ammucliate.

Piastre di gelatina: colonie rotondeggianti od ovalari, a margini frastagliati, a contenuto granuloso: le superficiali giallette con un nucleo eccentrico più scuro, le profonde giallo-marrone a contenuto più finalmente granuloso.

Influenza dell'età e della temperatura sul II diplococco. — Cultura in brodo stata un mese a 37° C. si presenta leggermente torbida con scarso deposito polverulento. Contiene grossi diplococchi disposti in lunghe catene lineari o ricurve a spirale: alcune catene contengono 50-60 diplococchi perfino che, colorati con lo Ziehl, sembrano rigonfi (V. fig. 9).

I diplococchi isolati, che sono scarsi, si mostrano circondati da un alone più chiaro a mo' di capsula.

In goccia pendente non hanno movimento, si colorano benissimo col Gram.

Cultura in brodo stata un mese a 18° C medesimo aspetto della precedente.

Contiene diplococchi piccoli, alquanto fusati agli estremi liberi, da dare a prima vista l'aspetto di un bacillo, specialmente in quei diplococchi in cui la linea di demarcazione fra i due elementi non è ben netta: si nota qualche tetraedro, non catene, non mucchi. In goccia pendente nessun movimento; si colorano col Gram (V. fig. 10).

In agar sia semplice che con urina, a becco di clarinetto, da entrambe le culture in brodo, si hanno, dopo 24 ore di termostato a 37° C, numerosissime coloniette rotonde, spesse, rilevate, giallette, grandi come una piccola capocchia di spillo, separate nettamente fra loro, di colorito giallo-grigiastro più intenso nel centro, più chiaro alla periferia (V. fig. 4).

Queste coloniette possono considerarsi per grandezza, quadruple di quelle ottenute un mese addietro dal liquido originale estratto dai ventricoli.

Le culture a piatto sia in agar che in gelatina, allestite da en-

trambi i bordi, non presentano differenze da quelle ottenute un mese prima.

Liquido originale estratto dai ventricoli, rimasto 37 giorni alla temperatura di circa 10° C. — Si presenta verdastro, con deposito fioccoso polverulento piuttosto scarso.

In agar e urina, a becco di clarinetto, dopo 24 ore di termostato a 37°, dà coloniette rotonde, grandi come piccole e grosse capocchie di spillo, color giallo-oro più intenso nel centro, più chiaro alla periferia, confluenti in molti punti.

Nell'agar semplice, a becco di clarinetto, la fusione delle colonie è anche più fitta in modo da risultarne una patina quasi uniforme, e solo verso i margini si distinguono bene alcune coloniette rotonde, grosse come capocchie di spillo, e uguali a quelle sviluppatasi nell'agar e urina.

Nei passaggi successivi da queste culture, si possono osservare notevoli differenze di sviluppo secondo i mezzi culturali adoperati; dappoichè mentre in agar semplice si ha, al primo passaggio, sviluppo di una patina uniforme, con coloniette puntiformi alla periferia, e al secondo passaggio una patina decisamente uniforme, spessa, umida; in agar e urina, invece, tanto nel primo che nel secondo passaggio, si hanno bellissime catene di coloniette rotonde od ovalari, grosse come capocchie di spillo o come piccole lenti, di color giallo-oro, con un grosso nucleo più colorato nel centro e sollevato a cupola.

Nelle culture a piatto in gelatina, dallo stesso liquido ventricolare di 37 giorni, si ebbero, dopo 36-48 ore, coloniette rotondegianti, le superficiali più grandi, a contorni alquanto frastagliati, grossolanamente granulose, giallicce, con nucleo più scuro, avente l'aspetto di un piccolo gomito, per lo più eccentrico; le profonde più piccole, di forma ovoidale, di colore giallo-marrone intenso, contorni netti, contenuto finamente granuloso.

In agar a piatto colonie uguali alle precedenti, ma più scure.

Le culture in brodo, allestite dallo stesso liquido ventricolare di 37 giorni, dopo 24 ore si presentano limpide, con scarso deposito polverulento al fondo.

Contengono diplococchi dello stesso aspetto di quelli ricavati dalla cultura in brodo stata un mese a 18° C; però l'allungamento dei cocchi, nel piano con cui si guardano è ancora più accentuato, tanto da ricordare molto da vicino il diplo-bacillo di Friedländer.

Si notano scarse catenine composte di 2-3 coppie al massimo.

Col Gram restano colorati fortemente in violetto.

Notevoli differenze mi fu dato di osservare inoltre, facendo degli stri-

sciamenti in agar semplice, e in agar con urina, da una cultura di gelatina per infissione del II diplococco, vecchia di 20 giorni, e poi dalla stessa cultura vecchia di 35 giorni.

Ottenni la prima volta coloniette puntiformi, grigie, nella maggior parte staccate, alcune fuse in basso; la seconda volta una patina uniforme, estesa in superficie, esile specialmente in agar e urina, tanto da ricordare la patina dello streptococco, con poche coloniette puntiformi ai margini.

Maggiore invecchiamento. — Culture in brodo di 3 mesi, state due mesi a 37°, e un mese a 15° C.

I *Diplococco.*

Brodo leggermente torbido con sedimento fioccoso abbondante. Contiene diplococchi nella maggior parte a semi di caffè, abbondanti i cocci isolati; rare catenine di 3 cocci, o di 2-3 coppie al massimo; qualche catenina doppia e qualche tetraedro.

Si colorano col Gram.

In agar glicerinato e urina, a becco di clarinetto, dopo 24 ore di termostato, numerose coloniette rotonde, grosse come punte di spillo, confluenti nella parte centrale della patina, isolate nella parte periferica, di colorito gialliccio, intensamente iridescente anche a luce naturale,

In agar semplice coloniette di eguale grandezza ed aspetto, bene visibili alla periferia della cultura, mentre nella parte centrale sono molto più confluenti delle precedenti, tanto da simulare una patina uniforme.

Così pure si hanno numerosissime coloniette puntiformi, quali isolate, quali confluenti, in uno strisciamento in agar fatto da una cultura in brodo dello stesso diplococco, rimasto ben quattro mesi e mezzo alla temperatura di circa 15° C.

In gelatina a piatto, dopo 48 ore, si hanno colonie uguali a quelle ottenute dal brodo di un mese.

II *Diplococco.*

Brodo leggermente torbido con fiocchetti depositati in fondo al tubo e qualcuno sospeso nel liquido.

Contiene diplococchi grossi, tozzi, alquanto allungati nel senso del piano con cui si guardano, uniti la maggior parte in catene di 2-4-6 coppie (non di trenta e più coppie, come nelle culture di un mese).

A prima vista sembrano dei bastoncini tozzi, ricordanti il radici-

forme o il carbonchio, specialmente se il preparato è colorato con lo Ziehl.

Col Gram si colorano bene in violetto, e la linea di demarcazione fra i diplococchi costituenti il bastoncino, è evidente come in goccia pendente. Non hanno movimento.

In agar semplice a becco di clarinetto, si ha, dopo 24 ore di termostato, non più coloniette staccate, ma una patina uniforme, estesa in superficie, alquanto spessa, di color gialliccio. Uguale patina si ha in agar e urina.

Piastre di gelatina, Dopo 36-48 ore, colonie rotonde, gialle, con un nucleo più scuro nel centro e contenuto grossolanamente granuloso; le colonie profonde sono egualmente rotonde, a margini lisci, giallo-marrone, e con contenuto più finamente granuloso.

III Diplococco.

Brodo discretamente torbido con deposito fioccoso abbondante. Contiene diplococchi piccoli, e cocchi isolati.

Si colorano col Gram.

In agar glicerinato semplice a becco di clarinetto, dopo 24 ore di termostato, patina uniforme, spessa nella parte inferiore, assottigliantesi gradatamente nella parte superiore, di colore gialletto, iridescente specialmente nella parte sottile.

In agar e urina patina sottile, esile, iridescente, e alla periferia poche coloniette staccate, rotonde, puntiformi.

Cultura in brodo di 4 mesi. Medesimo aspetto della precedente di tre mesi, diplococchi anche più piccoli.

In agar per strisciamento, patina centrale esile, quasi trasparente ed iridescente, e alla periferia catene di coloniette rotonde, della grandezza di piccole capocchie di spillo, fortemente iridescenti.

In gelatina a piatto, sia dalla cultura in brodo di 3 mesi, che di 4 mesi, dopo 36-48 ore, colonie rotonde, splendenti, più o meno grossolanamente granulose, di colorito gialletto le superficiali, più scure le profonde.

IV Diplococco.

Brodo di tre mesi discretamente torbido con abbondante deposito fioccoso. Contiene diplococchi piccoli, cocchi isolati più numerosi che nella cultura di eguale età del III diplococco: qualche tetraedro, qualche piccolo mucchio, rarissime catenine di 3-4 cocchi.

Si colorano col Gram.

Brodo di 4 mesi; stesso aspetto, le stesse forme diplococciche.

In agar a becco di clarinetto patina uniforme eguale a quella ottenuta col diplococco del naso.

In agar e urina, accanto ad una patina d'apparenza uniforme, con puntini rilevati sulla superficie, e di colorito gialletto, alcune coloniette puntiformi alla periferia, iridescenti.

In gelatina a piatto, dopo 48 ore, colonie identiche a quelle ottenute col III diplococco.

c) *Influenza della vita parassitaria. Potere patogeno.* — Furono adoperati conigli e cavie, ed essendo noti i risultati negativi della maggior parte dei precedenti sperimentatori, le prime esperienze furono fatte con notevoli quantità di cultura in brodo, iniettate nel peritoneo di conigli resi anche meno resistenti con fratture di alcuni arti.

Per brevità riporto nelle tavole qui accanto i risultati delle mie esperienze, riserbandomi di illustrare i più interessanti nelle considerazioni che seguono:

QUADRO SINOTTICO DELLE ESPERIENZE FATTE.

Quadro sinottico delle esperienze fatte.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo	Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
1	Liquido dei ventricoli cerebrali	24 ore a 37°	Colonie grige puntiformi o come piccole capocchie di spillo, quasi tutte isolate	Dal liquido ventricolare mucchi diplococchi intra- ed extracellulari, cocchi isolati	Coniglio paralizzato nel treno inferiore, di gm. 1580	Di liquido ventricolare emc. 10	Morto dopo 30 ore; setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram, leggermente schiacciati, alcuni circondati da un alone a mo' di capsula.
2	Id.	15 giorni 37°	Coloniette grige, puntiformi come le precedenti	Id.	Coniglio sano . . gm. 1300	Di liquido ventricolare emc. 6	Morto dopo 24 ore; nel peritoneo liquido citrino, setticoemia diplococcica. Diplococchi come sopra; in agar coloniette rotondeggianti come grosse capocchie di spillo.
3	Id.	37 giorni a 10°	Coloniette come piccole e grosse capocchie di spillo	Id.	Coniglio sano . . gm. 530	Di liquido ventricolare emc. 4	Morto dopo 9 giorni; liquido verdognolo nel peritoneo, setticoemia diplococcica. Diplococchi come sopra; in agar colonie prima grosse poi piccole come capocchie di spillo nei passaggi successivi.
4	Id.	Cultura in brodo di 6 giorni proveniente da cultura in agar del liquido ventricolare di 37 giorni a 10°	Patina estesa, spessa, gialla	Diplococchi fusati agli estremi, corte catenine	Coniglio con due arti fratturati gm. 720	Cultura brodo emc. 6	Morto dopo 6 giorni; organi anemici, setticoemia diplococcica. Diminuito di peso gm. 140; diplococchi più piccoli dei precedenti; alone meno chiaro all'intorno. In agar colonie rotonde piuttosto grosse divenute nei passaggi successivi quasi puntiformi.
5	Peritoneo del 4° coniglio	Brodo di 6 giorni proveniente da patina spessa in agar ottenuta dopo passaggi in vita saprofitica da coloniette piccole	Patina spessa, umida, gialla, polposa	Diplococchi alquanto appiattiti agli estremi, corte catenine	Coniglio con due arti fratturati gm. 750	Brodo emc. 7	Morto dopo 6 giorni; diminuzione di peso 140 gm., leggera peritonite, setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza, pallido alone all'intorno a contorni poco netti. In agar coloniette puntiformi in parte confluenti.
6	Sangue del cuore del 5° coniglio	Brodo di 4 giorni da patine spesse in agar ottenute dopo parecchi passaggi da colonie puntiformi	Patina spessa, polposa, umida	Diplococchi tozzi, corte catenine, tetraedri	Coniglio sano . . gm. 900	Brodo emc. 13	Ascesso sottocutaneo da diplococchi in 8ª giornata. Morto in 25ª giornata, diminuzione di peso gm. 170; nodulo caseoso da diplococchi nel peritoneo, pus da diplococchi in vescica, setticoemia diplococcica. Tutti i diplococchi diedero in agar coloniette grandi come capocchie di spillo; i diplococchi coltivati dal sangue del cuore sono circondati da un pallido alone chiaro e ricordano per la forma il diplococco di Fränkel.
7	Liquido ventricolare originale	Brodo di 8 giorni da patina spessa ottenuta dopo molti passaggi dalla cultura in brodo originale del liquido ventricolare	Patina uniforme, spessa . .	Diplococchi piccoli, cocchi isolati, scarse catenine	Coniglio con due arti fratturati gm. 1130	Brodo emc. 10	Morto dopo 12 giorni; diminuzione di peso gm. 200. Ascesso sottocutaneo con pus cremoso da diplococchi; nei focolai di frattura pus da diplococchi, setticoemia diplococcica. Tutti i diplococchi diedero in agar uguali patine esili con coloniette ai margini. Sono diplococchi piccoli resistenti al Gram.
8	Sangue del cuore del 7° coniglio	a) Brodo di 48 ore innestato con sangue del cuore	Patina esile e coloniette puntiformi	Diplococchi piccoli	Coniglio sano a) gm. 1020	Brodo emc. 4	Morto dopo 12 ore; peritonite siero-emorragica; setticoemia diplococcica.
		b) Brodo di 48 ore da patine spesse ottenute dopo parecchi passaggi	Patina spessa, polposa . .	Id.	Coniglio sano b) gm. 1050	Brodo emc. 4	Morto dopo 3 giorni; diminuzione di peso 160 gm.; leggera peritonite, setticoemia diplococcica. Diplococchi piccoli resistenti al Gram; in agar patine esili e coloniette ai margini.

NB. Prima di procedere all'inoculazione negli animali, si ebbe sempre cura di fare piastrine in gelatina ed in agar, per assicurarsi della purezza della cultura.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo	Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Rapporto necroscopico — Note
9	Sangue del cuore del 7° coniglio	a) Brodo di 48 ore innestato con sangue del cuore b) Brodo di 48 ore da patine spesse ottenute come sopra	Coloniette puntiformi e patine esili Patine spesse, umide, polpose	Diplococchi piccoli . . . Id.	Coniglio sano a) gm. 980 Coniglio sano b) gm. 950	Brodo emc. 2 Brodo emc. 2	Morto dopo 12 ore; peritonite siero-emorragica; setticoemia diplococcica. Morto dopo 3 giorni; ^{nel liquido} peritoneo sieroso leggermente emorragico; setticoemia diplococcica. Diplococchi e cultura come sopra.
10	Peritoneo del 9° coniglio Sangue del cuore del 9° coniglio	Cultura brodo di 48 ore . . . Brodo di 48 ore	Patine esili e poche coloniette puntiformi Id.	Diplococchi di media grandezza e cocchi isolati Id.	Cavia a) . . . gm. 300 2 cavie b) . . gm. 250	Brodo emc. 2 Brodo emc. 1-5 per ciascuna	Morta dopo 12 ore; peritonite fibrino-emorragica; setticoemia diplococcica. Morte dopo 10 ore; peritonite fibrino-emorragica; setticoemia diplococcica.
	Liquido ventricolare	Brodo di 4 giorni proveniente da molti passaggi in brodo e agar per circa 2 mesi e mezzo	Patina alquanto spessa con poche colonie rotonde	Diplococchi piuttosto grossococchi isolati	2 cavie c) . . gm. 260	Brodo emc. 2 per ciascuna	Sopravvissute entrambe. Diplococchi piccoli resistenti al Gram. Coloniette puntiformi più o meno confluenti negli agar a becco di clarinetto dal sangue delle 3 cavie morte.
11	Puntura lombare .	Brodo di 40 giorni (20 giorni a 37°, 20 giorni a 15°-20°)	Colonie puntiformi isolate e fuse insieme	Diplococchi a semi di caffè, cocchi isolati, catenine tetraedri	Coniglio . . . gm. 680	Brodo emc. 6	Morto dopo 5 giorni, con peso diminuito di 120 gm. Ascesso sottocutaneo da diplococchi; liquido sieroso nel peritoneo, pus in vescica da diplococchi, setticoemia diplococcica. In agar, da tutti i diplococchi, coloniette iridescenti, alcune confluenti.
12	Sangue del cuore dell' 11° coniglio	Brodo di 24 ore	Colonie puntiformi fuse in gran parte	Diplococchi di media grandezza, poche corte catenine	Coniglio . . . gm. 660	Brodo emc. 4	Morto dopo 3 giorni; peritonite sierosa-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram come tutti gli altri precedenti. In agar coloniette ai margini di patine esilissime.
13	Sangue del cuore del 12° coniglio	Brodo di 24 ore	Patina esile e coloniette ai margini	Id.	Coniglio . . . gm. 750	Brodo emc. 2	Morto dopo 12 ore; id. id.
14	Cavità del naso .	Brodo di 86 giorni	Patina alquanto spessa, gialletta	Diplococchi, qualche catenina, cocchi isolati	Coniglio . . . gm. 580	Brodo emc. 4	Morto dopo 48 ore; peritonite sierosa-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram, non rare corte catenine. In agar patine esili e coloniette puntiformi o come capocchie di spillo ai margini.
15	Id. . . .	Brodo di 48 ore da patina su patate di 86 giorni	Patina alquanto spessa con rare coloniette ai margini	Diplococchi tetraedri, cocchi isolati	Coniglio . . . gm. 850	Brodo emc. 4	Morto dopo 24 ore circa; poco liquido sieroso-emorragico nel peritoneo, setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram; pochi mucchi, qualche catenina. In agar coloniette puntiformi in gran parte confluenti.
16	Id. . . .	Brodo originale di 3 mesi. . .	Patina poco spessa con poche coloniette ai margini	Diplococchi piccoli, cocchi isolati	Coniglio . . . gm. 1400	Brodo emc. 2-5	Morto dopo 16 giorni, con peso diminuito di 280 gm.; in 8ª giornata gli furono fratturati due arti. Noduli di pus cremoso da diplococchi nel peritoneo; pus da diplococchi in corrispondenza delle fratture; setticoemia diplococcica. Tutti questi diplococchi diedero in agar le medesime coloniette puntiformi nelle prime 24 ore; come capocchie di spillo nei giorni successivi.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplocooco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
17	Cavità del naso .	Cultura in brodo di 24 ore proveniente da un'altra di 100 giorni	Patina uniforme e coloniette come capocchie di spillo scarse	Diplococchi piccoli, scarsi cocchi isolati, qualche catenina
18	Id.	Id.	Id.	Id.
19	Cavità dell'orecchio	Cultura in brodo di 86 giorni .	Patina esile con coloniette puntiformi	Diplococchi di media grandezza, tetraedri, scarsi cocchi isolati.
20	Id.	Cultura in brodo di 24 ore da quella di 86 giorni	Patina esile con coloniette alla periferia	Id.
d) Influenza del liquido cefalo-rachideo (1)				
21	Cavità del naso .	Brodo di 3 giorni da un altro di 4 mesi	Patina spessa con scarse coloniette alla periferia	Diplococchi piccoli e cocchi isolati
		Cultura di 3 giorni in liquido cefalo-rachideo dallo stesso brodo di 4 mesi	Id.	Diplococchi piccoli e scarsi cocchi
22	Id.	Brodo di 10 giorni da un altro di 106 giorni	Patina spessa con poche coloniette puntiformi	Diplococchi ammucchiati.
		Cultura di 10 giorni di liquido cefalo-rachideo innestato con lo stesso brodo di 106 giorni	Patina nastriforme con coloniette puntiformi	Diplococchi molto aggruppati
23	Id.	Brodo di 10 giorni da un altro di 120 giorni	Patina spessa e coloniette fuse insieme	Diplococchi ammucchiati, cocchi isolati
		Cultura di 10 giorni in liquido cefalo-rachideo innestato con lo stesso brodo di 120 giorni	Id.	Diplococchi piccoli molto aggruppati, cocchi isolati

(1) Fu estratto con la puntura lombare da due bambini idrocefalici e all'esame chimico si ebbe: per uno: aspetto limpido, liquido lo stesso reperto, con albumina 0,20 %., e tracce di sostanze riducenti azotate.

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
Coniglio gm. 890	Brodo cmc. 4	Morto dopo 22 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi piccoli resistenti al Gram, qualche catenina. In agar a becco di clarinetto, coloniette quasi puntiformi confluenti.
Coniglio gm. 1300	Brodo cmc. 2	Id.
Coniglio gm. 900	Brodo cmc. 4	Morto dopo 36 ore: liquido sieroso-emorragico nel peritoneo, setticoemia diplococcica. In agar patine esili e coloniette quasi puntiformi ai margini.
Coniglio gm. 1050	Brodo cmc. 2	Morto dopo 12 ore. Id.
Coniglio gm. 1230	Brodo cmc. 2	Morti dopo 18 ore: peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi alquanto appuntiti agli estremi, resistenti al Gram. In agar coloniette puntiformi confluenti.
Coniglio gm. 1260		
Coniglio gm. 1260	Liquido cefalo-rachideo cmc. 2	Sopravvissuti.
Coniglio gm. 1290		
Cavia gm. 610	Brodo cmc. 2	Morta dopo 40 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Numerose coloniette puntiformi ai margini di patine esilissime in agar a becco di clarinetto.
Cavia gm. 600	Liquido cefalo-rachideo cmc. 2	Morta dopo 24 ore. Id.
2 cavie gm. 260	Brodo cmc. 1 per ciascuna	Sopravvissute.
2 cavie gm. 275	Liquido cefalo-rachideo per ciascuna cmc. 1	Morte, una dopo 20 ore, l'altra dopo 40 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica.

densità 1007, reazione debolmente alcalina, albumina 0,15 %., peptoni e albumose, zucchero, sostanze riducenti assenti. Per l'altro

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inocolata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
24	Sangue del cuore di cavia del 10° esperimento (liquido dei ventricoli cerebrali)	Brodo di 36 ore	Patina esile e coloniette . .	Diplococchi di media grandezza, cocchi isolati
	Id.	Id.	Id.	Id.
25	Id.	Cultura in liquido cefalo-rachideo di 36 ore	Patina esile, trasparente, iridescente	Diplococchi piccoli piuttosto ammassati, alquanto appiattiti agli estremi
	Id.	Id.	Id.	Id.
26	Id.	Brodo di 10 giorni	Patina esile, grigia, iridescente	Diplococchi piccoli, catenine, cocchi isolati
	Id.	Id.	Id.	Id.
27	Id.	Cultura in liquido cefalo-rachideo per 10 giorni	Id.	Diplococchi piccoli, mucchi, cocchi isolati
	Id.	Id.	Id.	Id.
28	Id.	Brodo di 1 mese	Patina uniforme esile con poche coloniette rotondegianti	Diplococchi piuttosto grossi, pochi mucchi, scarsi cocchi isolati
	Id.	Id.	Id.	Id.
29	Sangue del cuore di cavia del 10° esperimento (liquido dei ventricoli cerebrali, II diplococco)	Cultura di 1 mese in liquido cefalo-rachideo	Patina esilissima e colonietto puntiformi	Diplococchi piccoli piuttosto ammassati, cocchi isolati

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
2 cavie . . . gm. 450	Brodo cmc. 1	Sopravvissute.
Coniglio . . . gm. 750	Brodo cmc. 1	Morto dopo 12 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica; grossi diplococchi resistenti al Gram. In agar coloniette puntiformi alquanto confluenti.
Coniglio . . . gm. 750	cmc. 1,5	Sopravvissuto.
2 cavie . . . gm. 420	Per ciascuna cmc. 1	Morte dopo 36 ore; peritonite fibrino-purulenta ed emorragica; setticoemia diplococcica; diplococchi alquanto appuntiti agli estremi resistenti al Gram. In agar coloniette puntiformi accanto a patine esili.
2 conigli . . . gm. 650	Per ciascuno cmc. 1	Morti dopo 12 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi e culture come sopra.
2 cavie . . . gm. 250	Per ciascuna cmc. 1	Sopravvissute.
2 conigli . . . gm. 640	Per ciascuno cmc. 1	Sopravvissuti.
2 cavie . . . gm. 260	Per ciascuna cmc. 1	1 sopravvissuta, l'altra morta dopo 12 ore per peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi piccoli resistenti al Gram. Culture come sopra.
2 conigli . . . gm. 830	Per ciascuno cmc. 1	Morti dopo 20 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza, qualche corta catenina. Culture come sopra.
1 cavia . . . gm. 490	cmc. 1	Sopravvissute.
1 cavia . . . gm. 390	cmc. 1	
2 conigli . . . gm. 820	Per ciascuno cmc. 1	Sopravvissuti tutti.
1 cavia . . . gm. 480		
1 cavia . . . gm. 430		

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
30	Sangue del cuore di cavia del 10° sperimentale (liquido dei ventricoli cerebrali, II diplococco)	Brodo di 40 ore dal liquido cefalo-rachideo di un mese	Patina piuttosto esile, gialletta	Diplococchi, cocchi isolati
31	Sangue del cuore coniglio dell'esperienza 13ª (puntura lombare) 1° diplococco	Brodo di 23 giorni.	Patina esile, grigia	Diplococchi di media grandezza, cocchi isolati
	Id.	Cultura in liquido cefalo-rachideo per 23 giorni	Coloniette puntiformi, la maggior parte fuse	Diplococchi più piccoli e più raggruppati, cocchi isolati
32	Puntura lombare (1° diplococco)	Brodo di 48 ore dal liquido cefalo-rachideo di 23 giorni	Patina uniforme piuttosto spessa, e coloniette ai margini	Diplococchi piuttosto piccoli, cocchi isolati
33	Id.	Brodo di 48 ore dal liquido cefalo-rachideo di 56 giorni	Patina uniforme, spessa, gialletta	Piccoli diplococchi in mucchi, scarse catenine
	Id.	Id.	Id.	Id.

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reporto necroscopico — Note
1 coniglio . . . gm. 670 1 coniglio . . . gm. 660 2 cavie gm. 400	Per ciascuno emc. 1	Morti tutti dopo 20 ore. Peritonite siero-emorragica, setticoemia diplococcica: Diplococchi piuttosto piccoli, raro catenine corte; in agar a becco di clarinetto solite patine esili con numerose coloniette puntiformi.
1 coniglio . . . gm. 1150 1 coniglio . . . gm. 1200 2 cavie gm. 340	Per ciascuno emc. 1	Morti dopo 12 ore i 2 conigli e 1 delle cavie con peritonite siero-emorragica e setticoemia diplococcica. Sopravvissuta l'altra cavia dopo due giorni di abbattimento. Diplococchi resistenti al Gram e culture come sopra.
1 coniglio . . . gm. 980 1 coniglio . . . gm. 960 2 cavie gm. 340	Per ciascuno emc. 1	Sopravvissuti tutti.
1 coniglio . . . gm. 1120 1 coniglio . . . gm. 1080	Per ciascuno emc. 1	I conigli morirono dopo 20 ore con peritonite siero-emorragica e setticoemia diplococcica. Diplococchi e culture come sopra.
1 cavia gm. 380 1 cavia gm. 360	Id.	Le cavie sopravvissero entrambe.
2 conigli . . . gm. 1020 2 cavie gm. 430	Per ciascuno emc. 1	Sopravvissero tutti.
1 coniglio . . . gm. 1020	emc. 2	Morto dopo sei giorni con un peso di gm. 160 di meno: scarso liquido leggermente emorragico nel peritoneo; setticoemia diplococcica.
1 coniglio . . . gm. 980	Id.	Morto dopo sette giorni con un peso di gm. 180 di meno, idem, idem.
1 cavia gm. 430	Id.	Morte entrambe dopo 20 ore; peritonite siero-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza resistenti al Gram; in agar coloniette puntiformi accanto a patine esili.
1 cavia gm. 360	Id.	

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inocolata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
34	Puntura lombare (1° diplococco)	Brodo di 48 ore da patina spessa in agar, proveniente da passaggi fatti dalla cultura in agar dal liquido cefalo-rachideo di 56 giorni	Patina spessa, polposa . . .	Diplococchi di media grandezza
35	Sangue del cuore di cavia della 33 ^a esperienza (Puntura lombare) (1° diplococco)	Brodo di 24 ore.	Patina esile, grigia, con poche coloniette puntiformi	Diplococchi di media grandezza
36	Naso (III diplococco)	Cultura di 3 mesi in liquido cefalo-rachideo innestato con una cultura in brodo di 3 mesi ancora virulenta	Coloniette rotonde, nella maggior parte isolate, puntiformi o grosse come piccole capocchie di spillo, quasi uguali a quelle ottenute direttamente dal liquido cefalo-rachideo (V. figure 1, 2, 5).	Diplococchi piccoli, pochi cocci isolati, scarsi mucchi (V. fig. 12).
37	Id.	Brodo di 6 mesi (la stessa cultura con la quale era stato innestato il precedente liquido cefalo-rachideo, invecchiata di altri 3 mesi)	Patina uniforme, poco spessa, gialletta	Diplococchi piccoli e cocci isolati
38	Id.	Brodo di 24 ore dalla cultura in liquido cefalo-rachideo di 3 mesi	Patina uniforme, alquanto spessa, gialletta	Diplococchi piccoli e scarsi cocci isolati

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note	
1 coniglio . . . gm. 1030	cmc. 1	Sopravvissuto.	
1 cavia . . . gm. 410	cmc. 1	Sopravvissuta.	
1 coniglio . . . gm. 1060	cmc. 2	Morto dopo 48 ore (Peritonite siero-emorragica, setticoemia diplocoocica. Diplococchi e culture come sopra.	
1 cavia . . . gm. 430	cmc. 2		Morta dopo 24 ore (
1 coniglio . . . gm. 1120	Per ciascuno cmc. 1	I conigli morirono dopo 24 ore, 1 cavia dopo 18 ore con peritonite siero-emorragica e setticoemia diplocoocica. L'altra cavia stette abbattuta un giorno, poi si riebbe e sopravvisse. Diplococchi e culture come sopra.	
1 coniglio . . . gm. 1100			
1 cavia . . . gm. 435			
1 cavia . . . gm. 410			
1 coniglio . . . gm. 1150	cmc. 1	Sopravvissuti tutti.	
1 coniglio . . . gm. 1180	cmc. 2		
1 cavia . . . gm. 420	cmc. 1		
1 cavia . . . gm. 480	cmc. 2		
1 coniglio . . . gm. 1020	cmc. 1	Sopravvissuto.	
1 coniglio . . . gm. 1050	cmc. 2	Morto dopo 24 ore; peritonite emorragica; setticoemia diplocoocica. Diplococchi di media grandezza resistenti al Gram. Colonietto puntiformi e patine esili in agar.	
1 cavia . . . gm. 300	cmc. 1	Sopravvissuta.	
1 cavia . . . gm. 390	cmc. 2	Morta dopo 24 ore; liquido citrino nel peritoneo, setticoemia diplocoocica. Diplococchi e culture come sopra.	
1 coniglio . . . gm. 1020	cmc. 1	Sopravvissuto.	
1 coniglio . . . gm. 1035	cmc. 1,5	Sopravvissuto.	
1 cavia . . . gm. 320	cmc. 1	Sopravvissuta.	
1 cavia . . . gm. 340	cmc. 1,5	Abbattuta per 24 ore, poi stette bene e sopravvisse.	

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo	Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato -- Reperto necroscopico -- Note
39	Naso (III diplococco)	Brodo di 48 ore, innestato con patina in agar, proveniente da 2 passaggi in agar del liquido cefalo-rachideo di 3 mesi	Patina uniforme, spessa, con qualche grossa colonia rotonda isolata sui margini	Diplococchi di media grandezza o cocci isolati	Coniglio . . . gm. 1040 Coniglio . . . gm. 1100 Cavia . . . gm. 400 Cavia . . . gm. 380	cmc. 1 cmc. 2 cmc. 1 cmc. 2	Sopravvissuto. Morto dopo 20 ore; peritonite sierosa leggermente emorragica; setticoemia diplococcica. Sopravvissuta. Morta dopo 20 ore; peritonite sieroso-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza resistenti al Gram. In agar a becco di flauto numerose coloniette quasi puntiformi ai margini di patine esili, giallo-grige.
40	Sangue del cuore di coniglio del 39° esperimento (Naso)	Brodo di 24 ore.	Numerose coloniette puntiformi isolate che, dopo 24 ore, ingrandendo, confluirono in gran parte	Diplococchi piuttosto piccoli, poche catenine, scarsi mucchi	Coniglio . . . gm. 1080 Coniglio . . . gm. 1060 Cavia . . . gm. 350 Cavia . . . gm. 420	cmc. 0,5 cmc. 1 cmc. 0,5 cmc. 1	Morto in 6ª giornata con peso di 135 gm. meno; peritoneo roseo, poco pus in vescica, setticoemia diplococcica. Morto dopo 30 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Morta dopo 18 ore; id. Morta dopo 12 ore; id.

Ed ora qualche considerazione sui fatti sinteticamente esposti con la maggiore chiarezza che mi è stata possibile.

Abbiamo visto che il diplococco isolato dal liquido dei ventricoli cerebrali, per la disposizione sua nelle cellule di pus, per il modo di comportarsi rispetto ai comuni liquidi coloranti, e per i suoi caratteri fisiologici e culturali, risponde in tutto a quelli che si danno come proprii del meningococco di Weichselbaum. Senonchè, accettando per poco i due tipi di meningococco stabiliti dal Pflaundler, e volendo ad uno di essi riferire il nostro, ricavato dai ventricoli, si vede subito che esso non può far parte nè del tipo Weichselbaum, nè del tipo Jäger-Heubner.

Non può far parte del tipo Weichselbaum perchè, pur avendo dato in agar a becco di flauto a 37°, rare coloniette come goccioline di rugiada, si è colorato poi benissimo col Gram, si è sviluppato in gelatina e in brodo a 18° C., si è presentato nei preparati dalle culture in brodo in ammassi ed in catene. Nè può far parte del tipo Jäger-Heubner, cui invece, possiamo bene riferire il diplococco isolato dal pus della puntura lombare, perchè ne ha, infatti, tutti i caratteri, e cioè si presenta in aggruppamenti, in ammassi, in catenine; si è colorato col Gram, ha dato in agar, accanto a colonie isolate, patine più o meno spesse; si è sviluppato bene a 18° su gelatina, in brodo, su patate, nel latte.

Ora il fatto che il diplococco isolato dal liquido dei ventricoli, non è stato identificato con alcuno di quelli ritenuti come i tipi noti, non ci autorizza di certo a ritenere che di meningococco non si tratti, e tanto meno a creare un nuovo tipo.

A prescindere dalle molteplici considerazioni che in appresso faremo, ho già detto in principio del lavoro come anche il mio maestro professore Concetti, e poi il mio collega dottor Longo, riscontrarono in uno stesso meningococco, isolato dallo stesso malato, tutte le differenze costituenti i due tipi stabiliti dal Pflaundler, ed altre ancora.

Queste differenze erano in rapporto con le diverse condizioni di vita in cui il meningococco si trovava, ed io stesso ho potuto confermarle, e dimostrarne più notevoli ancora, studiando le modificazioni che la vita saprofitica, i vari terreni di cultura, l'età, la temperatura, la vita parassitaria, e il liquido cefalo-rachideo normale sono stati capaci di produrre sui caratteri morfologici e biologici dei quattro diplococchi isolati dalle diverse fonti.

Coteste modificazioni sono state già estesamente esposte, e credo perciò di potermi dispensare dal tornarvi su.

Per il diplococco isolato dal liquido ventricolare è senza dubbio interessante notare che esso ha nei vari stadi di vita saprofitica per cui è passato, subito tali e sì notevoli modificazioni nei suoi caratteri morfo-

logici e culturali, che non due, ma parecchi tipi si potrebbero da esse creare, se lo studio rigoroso e coscienzioso fattone, non desse la certezza che si è avuto da fare sempre con lo *stesso unico microrganismo*.

Meno profonde, ma pur sempre notevoli furono le modificazioni subite, sotto l'influenza dei medesimi fattori, dal diplococco isolato dal sacco meningeo spinale.

E qui faccio considerare che, in fondo, la differenza fra le due sorgenti da cui i due diplococchi provenivano, sta nella ricchezza del liquido cefalo-rachideo.

I diplococchi isolati dal naso e dall'orecchio, mostrarono modificazioni degne di nota nei loro caratteri morfologici e culturali solo dopo un invecchiamento di tre mesi; ma senza dubbio le maggiori modificazioni furono prodotte dal loro prolungato soggiorno nel liquido cefalo-rachideo.

Esse meritano una parola speciale, anche perchè, ch'io sappia, non sono state fin qui osservate da altri.

Come si legge al n. 36 delle tavole sinottiche, il diplococco del naso, che aveva dato in agar a becco di clarinetto sempre patine più o meno spesse, uniformi (V. fig. 3), dopo tre mesi di soggiorno nel liquido cefalo-rachideo normale, diede in agar coloniette, nella maggior parte, grandi come piccole capocchie di spillo, grigie, iridescenti, in tutto simili alle coloniette ottenute direttamente dal liquido dei ventricoli cerebrali, e solo alquanto più grandi: rispettivamente più piccole di quelle ottenute dal liquido della puntura lombare (V. figure 1, 2, 5).

Lo stesso diplococco del naso preso, invece, dalla cultura in brodo, di età eguale a quella del liquido cefalo-rachideo, ha sempre dato patine uniformi, più o meno spesse.

Si può ritenere che altrettanto si sarebbe ottenuto dal diplococco dell'orecchio che, per ragioni da me indipendenti, non fu potuto studiare sotto questo punto di vista.

Dai fatti fin qui esposti, credo si possano trarre le seguenti deduzioni:

Innanzitutto possiamo ritenere che, nel nostro bambino, l'infezione ha, con grande probabilità guadagnato la cavità cranica, da una parte a mezzo dei linfatici della pituitaria, e attraversando i fori della lamina cribrosa dell'etmoide, dall'altra per il condotto uditivo.

Questo concetto patogenetico è ammesso da molti, per esempio dal Medin (che è stato fra i primi), dal Netter, ecc; ed è fondato, in gran parte sulle osservazioni del Netter stesso, dello Scherer e di altri; i quali riscontrarono il meningococco nel muco nasale dei loro meningitici.

Lo Scherer (1) nel corso di una epidemia di meningite cerebro-spinale ha costantemente trovato in 18 casi nel muco nasale dei suoi malati (sia fresco che disseccato sui fazzoletti) il *diplococcus meningitidis intercellularis* di Weichselbaum. In 5 casi seguiti da morte egli ritrovò nell'essudato meningeo lo stesso meningococco, e perciò consiglia di eseguire la ricerca del meningococco nel muco nasale, in tutti i casi di meningite cerebro-spinale, aggiungendo che essa riesce tanto più facilmente positiva, quanto più vicina all'inizio della malattia si pratica.

Senza contestare il valore di questo mezzo di ricerca dello Scherer certo non gli si può dare rigorosa importanza scientifica e pratica, essendo noto che assai varia è la flora batterica che abita ordinariamente le cavità nasali, e che in prima linea c'è il pneumococco e streptococco, tanto affini al meningococco.

Ad ogni modo è un'indagine che, riuscendo positiva, ha il suo valore.

E perciò noi non possiamo non assegnare tutta l'importanza che merita al reperto di un diplococco nelle cavità nasali ed auricolari del nostro bambino, tanto più che siamo riusciti a dare ad uno di essi quasi gli stessi caratteri culturali e morfologici del meningococco isolato dal liquido ventricolare, riproducendo ad un dipresso, artificialmente *in vitro*, le condizioni di vita in cui quest'ultimo si trovava.

E giunti a questo punto, io mi domando: in che cosa differisce il diplococco da noi isolato dal naso e dall'orecchio del bambino dai comuni, banali diplococchi che noi ritroviamo e coltiviamo in tante contingenze?

In un mio studio sulle vulvo-vaginiti delle bambine, che non è ancora completo, io ho potuto isolare e coltivare, nella gran maggioranza dei casi, un diplococco che, nei preparati a fresco, mi si presentava intra ed extracellulare, a forma di gonococco; mi dava nei brodi e negli agar le stesse culture del diplococco del naso e dell'orecchio del nostro bambino, mi si colorava col Gram, era patogeno per i conigli.

Dopo ripetuti passaggi in agar, mi ha dato molte volte non più patina spessa, uniforme, ma coloniette rotondeggianti od ovali, della grandezza di una capocchia di spillo o di una piccola lente.

Ho avuto anche delle culture perfettamente uguali a quelle ottenute (nell'agar e urina a becco di clarinetto) dal meningococco ventricolare, vecchio di un mese, ripreso dalla cultura in gelatina per infissione; ne ho avute altre uguali alle culture dello stesso meningococco ventricolare stato un mese a 18° C.

Cotesto diplococco delle vulvo-vaginiti, lo si è battezzato col nome

(1) Central. Bl. f. Bakteriol., I. Abteil. 18 April 1895.

di pseudogonococco, come molti altri germi in batteriologia, ma, se invece che dalla vagina della bambina, provenisse dalle meningi cerebrali e spinali (dati i suoi caratteri morfologici) potrebbe chiamarsi senz'altro meningococco.

Ne differisce, è vero, per i suoi caratteri culturali nei comuni mezzi di cultura (agar) perchè, infatti, dà di primo acchito una patina spessa e polposa, invece che coloniette a goccioline di rugiada; ma dopo tutte quelle trasformazioni e quei cambiamenti da noi notati nei caratteri culturali del meningococco isolato dai ventricoli; dopo aver visto che il diplococco del naso è stato capace di darci una cultura di meningococco presso che tipica, si può, a rigore di logica, assegnare importanza ai mutabili caratteri culturali e morfologici di questi vari diplococchi, tanto da costituirne delle specie a sè?

A noi pare di no.

Troppe specie e sottospecie di germi sono state, pur troppo, create in batteriologia coi soli criteri di esperimenti di laboratorio, che alcuni vorrebbero, più che mettere a servizio della Clinica, sostituire ad essa.

Però i frequenti insuccessi di verità che escono trionfanti dalla prova di laboratorio, e che naufragano nella Clinica, dovrebbero ammonire che si batte falsa strada.

A parte la considerazione che l'animale di esperimento quasi sempre non può riprodurre esattamente, come è necessario, le molteplici condizioni dell'uomo malato, sta di fatto poi che, con gli artifici di laboratorio, per quanto ingegnosi, non si può riuscire a riprodurre tutte le condizioni svariatissime dell'ambiente in cui i germi si trovano o si possono trovare.

Ora evidentemente nessuno può disconoscere che coteste condizioni dell'ambiente devono avere grandissima importanza, senza dubbio la maggiore, sulla vita di essi germi, e sulle molteplici manifestazioni che ad essi si collegano.

E come varie sono le condizioni che i germi possono trovare nell'ambiente esteriore, altrettanto varie sono le condizioni che essi trovano nell'organismo umano differenti non solo da individuo ad individuo, ma anche da regione a regione dello stesso individuo su cui possono attecchire.

Questi concetti semplici ed elementarissimi che tutti conoscono, bisogna dire poi che sono messi in dimenticanza quando si vedono create specie e sottospecie di un germe, solo per piccoli caratteri differenziali di forma o culturali, rilevati a volta con artifici di laboratorio, e, peggio ancora, quando si pretende applicarle alla Clinica.

Ma, a prescindere da queste considerazioni, che potrebbero sembrare anche una inopportuna digressione, sta in fatto che, grazie alle re-

centi interessantissime ricerche sul proto, meta e paratrofismo dei germi, che tendono a dare alla batteriologia una orientazione assai più scientifica, oggimai è ammessa la trasformazione dei germi, in rapporto alle loro condizioni di vita, e, per alcuni di essi, è dimostrata.

Dopo le prime ricerche del Gasperini, che poté dimostrare che l'*actinomyces* che vive nell'ambiente e il b. della tubercolosi che vive solo ed esclusivamente negli esseri viventi, sono (fino a prova contraria) la stessa cosa, viene fra le prime, la dimostrazione che ha dato il Concetti della forma actinomicotica di un b. della difterite isolato da una laringite cronica con sintomi clinici tali da far pensare ad un croup difterico a decorso prolungato.

Questa forma actinomicotica egli poté riportare, mercè vita anaerobica, alle forme ed alle apparenze culturali abituali del bacillo di Loeffler, ed al suo potere patogeno ed alla sua attività tossinogena caratteristica.

Importantissimi sono poi gli studi del Casagrandi sul bacterio della morva da cui ottenne una forma tipicamente ramificata, dopo averlo abituato a vivere su dischetti di caolino imbevuti di una soluzione leggermente glicerica e salata, e che ritornava presto al tipo di bacterio nei comuni terreni nutritizi; sui similtifo gasogeni ($H_2 S$) che poté con opportuni artifici vedere sviluppati sotto forma tipicamente filamentosa, formanti colonie non più foliari, ma ramificate e bitorzolute, e poi assumere, riportati sui comuni substrati nutritizi, i caratteri del bacterium Zopfii, e divenire capaci, pur non essendo patogeni, di conferire alle cavie ed ai conigli la proprietà di produrre un siero che agglutinava il bacillo di Eberth (come un siero di animale immunizzato verso il bacillo di Eberth genuino) sino alle proporzioni di 1:1,000,000,000.

Ed egualmente importanti sono gli studi dello stesso Casagrandi su varie forme di bacillo di Eberth, che in determinati terreni salini, assumevano una forma filamentosa, e producevano colonie non più foliari, ma ramificate, simili a quelle del bacillo Zopfii.

Queste forme non mostravano più azione patogena, ma erano capaci di immunizzare gli animali verso il bacillo di Eberth. Esse stesse non si agglutinavano più col siero di animali immunizzati verso il bacillo di Eberth, nè con quelli trattati col bacillo Zopfii, in proporzione inferiore a 1:150,000.

E da ultimo mi piace citare i lavori del Martoglio e del Valenti dallo stesso Casagrandi ispirati e guidati, i quali poterono, con opportuni mezzi, rendere patogeni alcuni similtifi, colisimili, pseudodifterici e pseudotubercolari innocui, stabilendo così, per questi germi, un nesso indiscutibile fra la loro vita meta e paratrofica.

Ho voluto accennare brevemente a questi lavori, perchè da essi sorge

spontanea una domanda: se dunque è stato dimostrato lo stretto legame fra germi che per caratteri morfologici, biologici, culturali, patogeni, sembrano tanto lontani, come si può fare poi tipi a sè di tutte quelle forme appartenenti alla grande famiglia dei diplococchi, basandosi su caratteri differenziali di assai minore entità?

Io credo di avere dimostrato che, per lo meno il meningococco, debba ritenersi come un diplococco dell'ambiente, che acquisti gli speciali caratteri che gli si attribuiscono quando viene ad attecchire sulle meningi cerebro-spinali, e soprattutto, forse, in presenza del liquido cefalo-rachideo.

Ritengo ancora che qualcosa di simile debba rappresentare il pneumococco ed il gonococco, e che, ad ogni modo strettissima deve essere la parentela fra essi ed il meningococco.

Mi riservo di discutere più avanti i caratteri differenziali fra pneumococco e meningococco, volendo fare prima brevi osservazioni sulle esperienze da me eseguite.

*
* *

I diplococchi isolati dalle varie sorgenti furono dunque provati nel loro potere patogeno in vari periodi ed in diverse condizioni di loro vita.

Assicuratomi con le prime tre esperienze che il meningococco isolato dai ventricoli cerebrali era patogeno per i conigli, in una prima serie di ricerche, volli vedere quale appoggio sperimentale si potesse dare al concetto espresso dal mio collega dott. Longo, che cioè il meningococco si esalti in vita saprofitica e che questo ne è un carattere specifico (1).

Questo concetto dell'esaltamento del germe egli lo basa soprattutto sul fatto che il meningococco, trasportato a vivere sui comuni terreni solidi di cultura, e precipuamente sull'agar a becco di clarinetto, dopo pochi passaggi, dà, invece delle originali coloniette piccole a goccioline di rugiada, patine spesse, estese in superficie, polpose.

Orbene, ottenute queste patine, dopo 6 giorni di vita saprofitica in brodo, dal meningococco vissuto nel liquido ventricolare 37 giorni (e che dava ancora in un primo passaggio in agar, le piccole coloniette come capocchie di spillo) io emulsionai quelle patine in 6 c. c. di cultura in brodo, e le inoculai (come è detto nell'esperienza 4^a) nel peritoneo di un coniglio di gm. 720, più piccolo quindi del secondo coniglio, con cui dovevo andare confrontato, e che pesava gm. 1300.

(1) Dott. A. Longo. *Contributo allo studio del diplococco intracellulare di Weichselbaum e Jäger e della meningite cerebro-spinale epidemica nei bambini*. Policlinico, gennaio 1901. fasc. 1-2, pag. 76 e 84.

Il coniglio morì dopo 6 giorni, invece che dopo 24 ore.

Il 5° coniglio, anche più piccolo del 2°, inoculato anch'esso con 7 c. c. di cultura in brodo del meningococco, vissuto per circa 20 giorni, attraverso vari passaggi, in buone condizioni di saprofitismo, morì egualmente dopo 6 giorni, e non dopo 24 ore.

Il 6° coniglio del peso di gm. 900, inoculato con ben 13 c. c. di cultura in brodo, in cui erano state emulsionate parecchie patine polpose e spesse, morì dopo 25 giorni.

Esso presentò in 8ª giornata un ascesso sottocutaneo nel punto di inoculazione, e all'autopsia si riscontrò un nodulo caseoso nel peritoneo parietale e pus in vescica, negli ureteri, nei bacinetti.

Il 7° coniglio, cui furono inoculati nel peritoneo, in confronto del primo, 10 c. c. di cultura in brodo del meningococco vissuto saprofiticamente, in vari terreni solidi e liquidi, ben 75 giorni, morì dopo 12 giorni, in condizioni di forte denutrizione, presentando un ascesso sottocutaneo nel punto d'inoculazione, e una raccolta purulenta in corrispondenza di una delle fratture: ricorderò che da tutti questi focolai furono coltivati diplococchi aventi i caratteri morfologici e culturali brevemente descritti nelle tabelle.

Il primo coniglio, invece, che era stato inoculato con altrettanti c. c. di liquido ventricolare fresco, morì dopo 30 ore.

Così pure nelle esperienze 8ª e 9ª si vede che, mentre il meningococco, appena uscito da vita parassitaria (e presentante negli agar a becco di clarinetto patine esili e colonie puntiformi) uccide l'animale dopo 12 ore, quello fatto vivere un certo tempo in vita saprofitica, e che dava già negli agar patine estese, spesse, polpose, e nessuna colonietta piccola, uccise animali di eguale peso circa due giorni dopo.

Nell'esperienza 10ª infine, si vede che, mentre le cavie inoculate col meningococco isolato dal peritoneo e dal sangue del cuore del coniglio, muoiono dopo 12 e dopo 10 ore, quelle inoculate col meningococco proveniente direttamente dal liquido ventricolare, vissuto saprofiticamente in brodi e in agar mesi due e mezzo, sopravvissero.

Voglio ricordare che anche quest'ultimo meningococco, a differenza di quello con cui si paragonava, aveva dato in agar a becco di clarinetto, patine uniformi, estese in superficie, con qualche colonietta isolata nei punti dove lo strato di agar era molto sottile.

Da questa prima serie di esperienze risulterebbe quindi che la vita saprofitica, piuttosto che esaltare, ha attenuato il potere patogeno del meningococco da me studiato, e che esso avrebbe quindi obbedito alle leggi che governano la maggioranza dei germi noti quando, uscendo dal paratrofismo, si avviano per gli stadi di meta e prototrofismo.

Nè qui mi si può obiettare, specialmente per alcune esperienze, l'invecchiamento del germe, perchè allora cade da sè il significato di esaltamento che si vuol dare alle patine spesse, rigogliose, uniformi, in confronto di quelle esilissime e delle coloniette più o meno puntiformi o a gocciolate di rugiada.

E poichè appunto sotto quest'ultima forma si sono presentate le culture del meningococco da me studiato, quando maggiore si è rilevato il suo potere patogeno, sono io, per questo, autorizzato a stabilire un nesso sicuro fra l'aspetto delle culture e potere patogeno?

Credo di no, come dimostrerò più avanti.

I medesimi fatti risultano presso a poco dalle tre esperienze eseguite col meningococco isolato dalla puntura lombare.

Anche lì si vede, nell'11^a esperienza, che il meningococco vissuto in brodo 20 giorni a 37°, e 20 giorni a 15°-20° (e che si potrebbe considerare quindi vecchio), inoculato nella quantità di c. c. 6, uccide un coniglio di gm. 680 in 5 giorni, facendo rilevare all'autopsia un ascesso sottocutaneo nel punto d'inoculazione, e pus in vescica.

Ripreso dal sangue del cuore di questo coniglio, e tenuto in brodo a 37° per 24 ore, uccide un eguale coniglio con minore quantità di cultura (4 c. c. in 3 giorni, esperienza 12^a).

Ripreso ancora dal sangue di questo coniglio, e tenuto in brodo a 37° per 24 ore, uccide un eguale coniglio con 2 c. c. di cultura in 12 ore.

Evidentemente quindi il meningococco isolato dalla puntura lombare, si è venuto sempre più esaltando in vita parassitaria, presentando sempre in agar patine esili, con predominio di coloniette piccole puntiformi.

Il diplococco isolato dalle cavità del naso, e vissuto 86 giorni sia in brodo, sia su patate, si è mostrato patogeno per i conigli, come risulta dalle esperienze 14^a e 15^a.

Lo stesso diplococco, vissuto tre mesi in brodo, è stato ancora capace di uccidere un robusto coniglio di gm. 1400 in 15 giorni con 2 c. c. e mezzo di cultura in brodo (esper. 16^a). Anch'esso (come il meningococco dei ventricoli, di già attenuato nel suo potere patogeno, e quindi non più capace di uccidere l'animale per setticoemia acutissima) ha prodotto noduli purulenti nel peritoneo, e raccolte purulenti in corrispondenza dei focolai di frattura.

Quanto facilmente questo diplococco abbia ripreso il suo potere patogeno primitivo, appena rimesso in buone condizioni di vita, lo mostrano le esperienze 17^a e 18^a, da cui risulta che il diplococco del naso, già vecchio di 100 giorni, dopo essere stato ringiovanito, per così dire, in un nuovo brodo, per 24 ore a 37°, è stato capace di uccidere un coniglio di

gm. 1300 nella quantità di 2 c. c. nel peritoneo (esper. 18^a) e, a maggior ragione, un coniglio più piccolo con 4 c. c. (esper. 17^a).

Inoculata invece, come si è detto, la cultura originale di 100 giorni, nella quantità di c. c. 2 e mezzo, ad un coniglio di gm. 1400, l'ha ucciso solo dopo 15 giorni.

Gli stessi fatti si sono osservati col diplococco isolato dalle cavità del Porecchio, come leggesi nelle esperienze 19^a e 20^a.

*
*
*

Tutti gli animali fin qui adoperati, e cioè 21 conigli e 5 cavie, sono morti per setticoemia, essendo stato costante il reperto del diplococco nel sangue del cuore, da cui è stato sempre coltivato.

E le culture in agar a becco di clarinetto ricavate da questa fonte, hanno dato costantemente coloniette piccole, più o meno puntiformi e confluenti, specialmente quando l'animale era morto per setticoemia acutissima in 12-24 ore.

Degno di nota è il fatto che, quando l'animale ha resistito più a lungo, è morto in condizioni di denutrizione o di marasma più o meno accentuati, e all'autopsia si è sempre trovato, oltre che una peritonite più o meno intensa, formazione di focolai purulenti in altre regioni, con reperto costante dello stesso diplococco che era stato inoculato nel peritoneo.

Così nell'esperienza 6^a, in cui il coniglio, inoculato col meningococco ventricolare, morì dopo 35 giorni, noi si trovò una diminuzione di peso di gm. 170, e alla necropsia un ascesso sottocutaneo nel punto d'inoculazione, un nodulo caseoso nel peritoneo parietale, abbondante pus in vescica, negli ureteri, nei bacinetti.

Il 7^o coniglio, inoculato pure col meningococco dei ventricoli, morì dopo 12 giorni con una diminuzione di peso di gm. 200, e alla necropsia, oltre che un ascesso del sottocutaneo nel punto d'inoculazione, si trovò raccolta purulenta in corrispondenza dei focolai di frattura.

Il coniglio 11^o, inoculato con il meningococco proveniente dalla puntura lombare, morì dopo 5 giorni con una diminuzione di peso di grammi 120 e presentò un ascesso nel punto d'inoculazione e pus in vescica.

Il coniglio 16^o, inoculato col diplococco proveniente dalle cavità nasali, morì in 16^a giornata con una diminuzione di peso di gm. 250 e presentò noduli di pus caseoso, attaccati al peritoneo parietale e viscerale, e pus cremoso in corrispondenza del focolaio di frattura.

Uno dei conigli dell'esperimento 40^o mostrò pus in vescica, e in 6 giorni diminuì di peso per 135 gm.

Questi fatti devono, credo, spiegarsi ammettendo che la penetrazione

in circolo di questo diplococco deve essere molto facile, e che se, o per la forte resistenza che gli oppone l'organismo animale, o per condizioni peculiari di scarsa virulenza del germe, esso non riesce ad ucciderlo in poche ore, ha poi tempo di localizzarli in qualche punto, e li provocarvi un processo suppurativo, i cui effetti si associano al suo potere marantico.

Sono parecchie le osservazioni cliniche riferite comprovanti la presenza nel torrente circolatorio del meningococco, nel decorso della meningite cerebro-spinale epidemica.

Netter riferisce 5 casi in cui la cultura del sangue del cuore ha mostrato l'esistenza del meningococco, e tre casi in cui ha ottenuto lo sviluppo in cultura pura del meningococco stesso, in brodi seminati col sangue preso una volta dalle vene, e 2 volte dal polpastrello dell'indice prima della morte.

Fra gli studiosi italiani merita speciale menzione il Righi che, in uno studio molto accurato di alcuni casi (nel 1895) giunge all'affermazione che la genesi ematogena della meningite sia il fatto più costante, e che i germi, dopo essersi localizzati alle meningi, continuano a svilupparsi nel sangue, mantenendo così e rinforzando il loro potere patogeno.

A seconda dei soggetti, e a seconda del carattere epidemico, la infezione del sangue può acquistare un'importanza diversa: nei singoli casi il maggior numero dei diplococchi si ha quando vi è febbre, e quando questa è molto alta. Il Righi, oltrechè nel sangue, ha rinvenuto il diplococco nelle urine e nelle feci.

Il reperto costante del diplococco nel sangue del cuore, da cui è stato sempre coltivato, in tutte le nostre 40 esperienze, su un bel numero di conigli e cavie, darebbe un valido appoggio sperimentale alle idee del Righi, e quindi è da consigliare nei casi di meningite cerebro-spinale non tubercolare, la ricerca del diplococco anche nel sangue periferico.

Riuscendo positiva, essa non solo è di valido aiuto alla diagnosi, ma può perfino dispensare dalla puntura lombare che non pochi ancora evitano, ritenendola (certo esagerando) operazione non scevra di pericoli. Ad ogni modo quella fatta dal sangue è sempre una indagine più facile e alla portata di tutti, e può riuscire anche meglio di quella fatta dall'urina, per ragioni facili a comprendersi.

Quanto al potere marantico, è noto in quali condizioni di atrofia muoiono alcuni bambini affetti da meningite cerebro-spinale a decorso cronico da diplococco.

Coteste meningiti, fino a pochi anni fa, erano ritenute di natura tubercolare, anche perchè mancanti del reperto batteriologico.

La eliminazione del diplococco per le urine avrebbe anch'essa un appoggio dalle nostre esperienze 6^a, 11^a e 40^a. Anzi il reperto di pus più o meno abbondante in vescica, autorizza a credere che l'urina, come probabilmente la maggior parte dei liquidi organici, deve essere un eccellente terreno di cultura per il diplococco.

Ancora più interessanti sono, peraltro, i fatti osservati studiando l'influenza del liquido cefalo-rachideo sui vari diplococchi, sia perchè da essi risulta dimostrato che i diplococchi riscontrati nelle cavità del naso e dell'orecchio sono gli stessi che hanno prodotto la meningite nel nostro bambino, sia perchè quei fatti ci agevolano l'interpretazione e la spiegazione di altri che rimanevano alquanto oscuri.

È noto da un lavoro del Concetti che il liquido cefalo-rachideo esercita una decisa azione attenuatrice del potere patogeno di parecchi germi da lui studiati, fra i quali è compreso il pneumococco di Fränchel (1).

Queste nozioni lasciavano quindi spiegare con difficoltà (pur dando la debita importanza alla tenera età del bambino, e alla sua scarsa resistenza) perchè il liquido contenuto nei ventricoli cerebrali (sede, secondo il reperto necroscopico della maggiore localizzazione dell'infezione) non avesse esercitata alcuna azione attenuatrice su essa.

Si aggiunga che il liquido doveva essere certo nel bambino, all'epoca della nascita, più abbondante del normale, vale a dire che un discreto idrocefalo interno doveva preesistere, dappoichè non si può ammettere che quello rilevantissimo, riscontrato al tavolo anatomico, si sia formato in soli 40 giorni, unicamente sotto l'influenza dell'infezione diplococcica.

Era perciò necessario indagare sperimentalmente l'azione sia breve che prolungata, del liquido cefalo-rachideo, specialmente sui diplococchi del naso e dell'orecchio, che non ne avevano risentito per nulla l'influenza.

Queste ricerche, per quello che riguarda il diplococco isolato dal naso, sono riferite nelle esperienze 21^a, 22^a e 23^a e poi nelle esperienze dalla 36^a alla 40^a.

Nella esperienza 21^a si vede come il diplococco proveniente dalle cavità nasali, vecchio di 4 mesi, dopo tre giorni che era stato tenuto nel liquido cefalo-rachideo, non è stato più capace di uccidere un coniglio di gm. 1260, come una stessa quantità di cultura in brodo.

Nella esperienza 22^a, invece, si vede che lo stesso diplococco del naso, un po' meno vecchio, dopo 10 giorni che era stato in liquido ce-

(1) CONCETTI. *Ricerche chimiche sul liquido idrocefalico dei bambini e della sua azione di fronte ad alcuni batteri patogeni.* — Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1897-1898, fasc. II.

falo-rachideo a 37°, uccide in più breve tempo (24 ore) una cavia di gm. 600, rispetto ad una eguale quantità di cultura in brodo, ringiovanita in nuovo brodo per 10 giorni.

Nella 23ª esperienza, è saggiato il potere patogeno dell'identico diplococco della 21ª, ma dopo 10 giorni che era stato tenuto in liquido cefalo-rachideo, e non sui conigli, ma sulle cavie.

Vidi con sorpresa morire dopo 20 e 40 ore le due cavie inoculate con il liquido cefalo-rachideo, e sopravvivere entrambe le cavie inoculate con la cultura in brodo.

Risultava così da queste prime esperienze che, mentre il diplococco del naso, vissuto soli tre giorni in liquido cefalo-rachideo, si mostrava non più patogeno per i conigli, esso si mostrava invece per le cavie (malgrado un più lungo soggiorno nello stesso liquido cefalo-rachideo) più virulento del medesimo diplococco vissuto in brodo.

Questo fatto, come vedremo, è rimasto confermato nelle successive esperienze comparative fatte con gli altri diplococchi.

Nella esperienza 36ª è saggiato il potere patogeno dello stesso diplococco del naso, messo a vivere nel liquido cefalo-rachideo quand'era ancora dotato di forte potere patogeno (1 cmc. di cultura in brodo, inoculato nel peritoneo di un coniglio di un chilogramma lo uccideva in 12 ore), e dopo esservi stato tenuto ben tre mesi a 37°.

Tanto i conigli che le cavie inoculate sopravvissero, mentre lo stesso diplococco, vissuto 6 mesi e più nello stesso brodo, si mostrò ancora discretamente patogeno, avendo ucciso una cavia ed un coniglio alla dose di 2 cmc. nel peritoneo (37ª esp.).

Dunque il lungo soggiorno del diplococco del naso nel liquido cefalo-rachideo, aveva finito coll'annientarne il potere patogeno anche per le cavie, e l'esperienza 38ª ci mostra dippiù che esso non era stato capace di riprenderlo, anche riportato a vivere, per breve tempo, in buone condizioni di saprofitismo.

Soltanto dopo 4 successivi passaggi in vita saprofitica su agar, il diplococco riprese un discreto potere patogeno, avendo ucciso un coniglio di gm. 1100 con non meno di 2 cmc. di cultura in brodo nel peritoneo, e una cavia di gm. 380 con non meno di cmc. 1 1/2 (39ª esp.).

Ora, se ben si riflette, io posso dire di avere presso a poco riprodotto sperimentalmente con le riferite esperienze sul diplococco del naso, quanto è probabile sia avvenuto nel caso del bambino da me studiato e quanto, forse, avviene in buona parte dei casi di meningite cerebro-spinale da diplo o meningocco.

Difatti un comune diplococco (quello del naso) con i riferiti caratteri culturali, morfologici, patogeni, dopo lungo contatto col liquido cefalo-ra-

chideo, assume caratteri culturali che mal si distinguerebbero da quelli tipici del meningococco, e perde il suo potere patogeno tanto per le cavie che per i conigli, così come si riscontra nei meningococchi che ordinariamente si isolano e si coltivano dai malati di meningite cerebro-spinale. Ma abbiamo visto che una *non breve* vita saprofitica, in ottime condizioni, ridà al germe il suo potere patogeno, come mostra l'esperienza 39^a.

Ora, se questo è vero, è egualmente vero che il nostro diplococco ha ripreso il suo potere patogeno *anche mercè la vita parassitaria* nel coniglio, e un potere, per giunta, maggiore, come ci mostra l'esper. 40^a.

In essa, infatti, si vede che uguali animali sono rimasti uccisi, in più breve tempo, con molto minore quantità di cultura in brodo, proveniente dal sangue del cuore.

Per me quindi l'esaltamento in vita saprofitica del meningococco, trova il suo fondamento di vero in un fatto, comune a tutti i germi, quando capitino o li si portino a vivere da un ambiente sfavorevole in un altro propizio. Ora, il liquido cefalo-rachideo, se non si può dire abbia sul diplococco, che diventerà poi meningococco, quella decisa, subitanea influenza nociva che avrebbe trovata il Concetti, per i germi da lui studiati, è innegabile che un potere attenuante lo ha, ma in maniera lenta.

Ne segue che, se esso ha tempo di agire a lungo, può arrivare perfino a togliere al diplococco qualunque potere patogeno, dandogli i caratteri culturali tipici del meningococco che devono essere perciò interpretati *come caratteri degenerativi*; ma se, viceversa, il diplococco, o per la sua peculiare virulenza o per la scarsa resistenza che incontra da parte dell'organismo, lo uccide in breve tempo, noi lo ritroveremo molto più difficilmente con i caratteri culturali del meningococco, come quello che rappresenta un diplococco attenuato nella sua vitalità. E questa maniera di vedere è avvalorata anche dal fatto che solo quando il diplococco del naso si fu invecchiato in brodo di 4 e più mesi, cominciò a dare le piccole coloniette a gocciolate di rugiada alla periferia di patine esili.

Lo stesso accadde del diplococco dell'orecchio. Ora, solo tenendo presenti coteste considerazioni, e inteso con queste restrizioni, si può, a mio credere, accettare fra i caratteri propri del meningococco, quello di esaltarsi in vita saprofitica.

* *

Più difficile è, senza dubbio, la spiegazione della cresciuta virulenza che il diplococco ha mostrato per le cavie e non per i conigli, dopo un certo tempo di soggiorno nel liquido cefalo-rachideo.

Le esperienze circa l'influenza del liquido cefalo-rachideo sul meningococco della puntura lombare e dei ventricoli, hanno chiarito ancora

meglio e confermato quanto è stato osservato per il diplococco del naso.

Vedemmo come il meningococco isolato e coltivato dal liquido dei ventricoli, si fosse esaltato grandemente nel suo potere patogeno attraverso gli animali (cavie e conigli).

L'azione del liquido cefalo-rachideo fu quindi sperimentata su di una cultura ricavata dal sangue del cuore di una cavia di gr. 300, morta dopo 12 ore dall'inoculazione di 2 cmc. di cultura in brodo nel peritoneo. Dando uno sguardo alle esperienze dalla 24^a alla 28^a, salta subito all'occhio questo fatto: che, mentre tutti i conigli inoculati con le culture in brodo, di 36 ore, di 10 giorni, di un mese, morirono, le cavie inoculate con altrettanta quantità di cultura, sopravvissero tutte.

Viceversa, mentre le cavie inoculate con le culture nel liquido cefalo-rachideo di 36 ore e di 10 giorni, morirono tutte meno una, i conigli, invece, sopravvissero.

Solo dopo un mese che il meningococco era rimasto nel liquido cefalo-rachideo, mostrò di avere perduto qualunque potere patogeno sia per i conigli che per le cavie; ma bastò riportarlo a vivere in brodo per 40 ore, perchè esso riprendesse subito la sua virulenza.

Una conferma clinica alla grande facilità con cui il meningococco può riprendere la sua virulenza (se non l'ha perduta del tutto, e se per poco si sospendano o cessino di agire su esso le cause nocive che l'attenuarono) io la trovo nel caso 4^o del lavoro del dott. Longo, che è anche riportato dal Concetti nella sua pregevole relazione sulle meningiti acute non tubercolari (1).

In quel caso è ricordato che il bambino, già convalescente, ebbe due recrudescenze meningitiche, in dipendenza entrambe di errori dietetici; e il Concetti nota giustamente che probabilmente devono essere stati i prodotti tossici, o tossici-infettivi di origine intestinale, quelli che hanno determinato una ripresa di virulenza da parte del meningococco non ancora scomparso dalle meningi, sia diminuendo le resistenze locali e producendovi condizioni favorevoli per il suo sviluppo, già arrestato, sia modificando la costituzione del liquido cerebro-spinale, e attenuandone o annientandone la sua azione protettiva.

Certa cosa è che, in seguito specialmente al secondo errore dietetico, forse più grave, con i sintomi meningitici, ricomparve il meningococco nel liquido cefalo-rachideo estratto con la puntura lombare.

Ritornando alle mie esperienze, ricorderò che anche sul meningococco

(1) Atti della Sezione di Medicina infantile del XIII Congresso internazionale di medicina. Parigi, agosto 1900. Relazione pubblicata negli *Annales de Medic. et Chir. inf.*, 1900.

estratto dal sacco meningeo-spinale, l'azione prolungata per un mese del liquido cefalo-rachideo in *vitro*, ha finito con annientarne il potere patogeno. Prima, però, di arrivare a questo stadio, il soggiorno del meningococco nel liquido cefalo-rachideo, si può dire abbia impartito al germe una virulenza maggiore per le cavie, nulla per i conigli.

Qual'è la spiegazione di tale fatto?

La risposta non è certo facile, a meno che non si voglia acquietarsi nella considerazione della varia suscettibilità dei diversi animali.

Ricorderò a questo proposito le esperienze dello Jemma, il quale trovò che il diplococco di Fränckel, il b. di Eberth e il carbonchio, rimangono esaltati nella loro virulenza, vivendo nel liquido cefalo-rachideo; e spiega questo fatto con la piccola quantità contenuta nel liquido cefalo-rachideo di sostanze dotate di potere battericida (sostanze proteiche e fermenti).

Per quello che riguarda i diplococchi da me studiati, io non potrei confermare in modo assoluto il concetto dello Jemma, e neppure quello che risulta dalle ricordate esperienze del Concetti, il quale, per altro, come abbiamo visto, ha osservato recentemente, assieme al Longo, in alcune speciali condizioni, l'esaltamento del meningococco nel liquido cefalo-rachideo.

Mi limito, ad ogni modo, a far notare il fatto che non è indifferente di sperimentare con una specie di animali piuttosto che con un'altra, per giudicare sul potere esaltante o attenuante del liquido cefalo-rachideo.

* *

Finalmente l'esperienza 31^a ci mostra come, per il meningococco isolato della puntura lombare, sono bastati 23 giorni d'influenza del liquido cefalo-rachideo, per annientarne il potere patogeno conservato, invece, nelle culture in brodo, specialmente per i conigli (1^a parte dell'esperienza 31^a).

Rimesso a vivere nel brodo per 48 ore, anche questo meningococco mostra di riprendere il suo potere patogeno per i conigli e non per le cavie (esper. 32^a).

Lasciandolo nel liquido cefalo-rachideo 56 giorni e poi riportandolo a vivere in brodo per 48 ore, esso riprende il suo potere patogeno, ma in modo evidentemente molto più attenuato, come risulta e dalla maggiore quantità di cultura necessaria per uccidere gli animali e dal più lungo tempo interceduto fra l'inoculazione e la morte (33^a esper.).

I ripetuti passaggi in vita saprofitica hanno mostrato di aumentare di poco la virulenza di questo meningococco (34^a esp.), mentre lo stesso,

ripreso dal sangue del cuore di una cavia dell'esper. 33^a, si è mostrato notevolmente più virulento, massime per i conigli.

Resta quindi confermato, anche da queste ultime esperienze, che la vita saprofitica è capace di esaltare il potere patogeno del meningococco, ma ancora più lo è la vita parassitaria, sperimentata, però, non a contatto più o meno diretto, col liquido cefalo-rachideo, sia pure del coniglio.

Per le nostre esperienze noi consideriamo il soggiorno del meningococco nel liquido cefalo-rachideo *in vitro*, come riprodotto presso a poco le condizioni sfavorevoli di parassitismo in cui esso si trova nell'uomo affetto da meningite cerebro-spinale; ma è ovvio pensare che altri fattori di attenuazione, oltre che il liquido cefalo-rachideo, devono qui entrare in gioco. Basterà pensare all'azione dei leucociti.

A me interessa ad ogni modo di avere dimostrato, e *credo bene per il primo*, dall'un canto come si debbano con tutta probabilità all'azione prolungata del liquido cefalo-rachideo sui comuni diplococchi, i caratteri morfologici e culturali che questi assumono e che di tanto rassomigliano a quelli descritti come propri del meningococco; dall'altro canto, come il liquido cefalo-rachideo, se ha tempo di agire a lungo, finisce sempre con l'attenuare e anche col distruggere qualunque potere patogeno del diplococco produttore della meningite cerebro-spinale.

Quest'osservazione ci può spiegare come si possa nel liquido cefalo-rachideo di alcuni bambini, che abbiano sofferto o no una meningite, ritrovare il meningococco senza che questo dia segno di sé.

*

Mi rimane da ultimo a dare giustificazione del perchè dissi che anche il pneumococco deve considerarsi molto affine al meningococco, e perciò, come questo, semplice varietà dei comuni diplococchi. Quali sono, infatti, i caratteri differenziali che si assegnano fra il meningococco e il pneumococco?

1° Le meningiti da pneumococco, si dice, sono più gravi.

Ora, a prescindere dal fatto che anche molte meningiti da meningococco menano a morte, come nel caso nostro, sono poi svariatissime le condizioni di resistenza che il diplococco può trovare nell'organismo che aggredisce, e se da una parte queste, e soprattutto il liquido cefalo-rachideo, agiranno poco, e dall'altra è forte la virulenza iniziale di cui il diplococco è dotato, per condizioni opportune, trovate nell'ambiente da cui proviene, è facile spiegarsi la gravità dell'infezione. E va da sé, quindi, la maggiore virulenza che addimosterà negli animali di esperimento.

2° Spessissimo intracellulare il meningococco, quasi sempre extracellulare il pneumococco.

Secondo me questo carattere differenziale è legato unicamente alla maggiore virulenza, del diplococco

Non può disconoscersi, infatti, che nella gran maggioranza dei casi delle meningiti mortali da meningococco, questo si trova abbondantissimo anche al di fuori delle cellule, il che sta a rappresentare una maggiore resistenza del germe a lasciarsi inglobare dalle cellule.

Quindi, ammesso che il pneumococco rappresenti una varietà di diplococco che (per molteplici ragioni non sempre bene determinabili) abbia acquistato un potere patogeno maggiore di quello che suole conseguire l'altra varietà che noi chiamiamo meningococco, tutte queste differenze cadono da sè.

3° Non è raro vedere il meningococco acquistare una forma lanceolata uguale a quella del pneumococco, e una capsula, come noi stessi abbiamo potuto constatare in culture dotate di notevole virulenza.

4° Oltre gli aggruppamenti più vari, il meningococco può presentare (e ne abbiamo visto un esempio bellissimo nel meningococco dei ventricoli stato un mese a 37°) aggruppamenti a catene semplici e lunghe, che si danno come proprie del pneumococco.

5° Vedemmo che anche il meningococco può dare patine esilissime eguali a quelle del pneumococco.

Ammesso poi che le colonie isolate a goccioline di rugiada si hanno come abbiamo visto, per il lungo contatto del diplococco col liquido cefalo-rachideo, si comprende perchè, uccidendo il pneumococco in breve tempo, quella condizione non può verificarsi.

6° Le culture in brodo si presentano non raramente, e a lungo, limpidissime come quelle del pneumococco.

Così, infatti, erano le prime da noi studiate, che contenevano un meningococco mostratosi patogeno per i conigli.

7° In gelatina, per infissione, il nostro meningococco isolato dalla puntura lombare, ha dato uno sviluppo, se non perfettamente a chiodo, certo molto simile.

8° Nei comuni mezzi di cultura, il meningococco da me isolato e coltivato, sia dalla puntura lombare che dal liquido dei ventricoli cerebrali, è vissuto lungamente anche in condizioni sfavorevoli di vita (per es. 37 giorni a 10° nello stesso liquido dei ventricoli cerebrali con cui era stato estratto).

Perciò anche il carattere della poca vitalità del meningococco nei comuni terreni di cultura, non può avere grande valore come carattere differenziale.

Per tutti i riferiti caratteri di affinità, invece, io credo razionale pensare che meningococco e pneumococco rappresentino non tipi a sè veri e propri ma semplici varietà dei comuni diplococchi dell'ambiente; e precisamente il primo una varietà in degenerazione, il secondo una varietà esaltata.

Lo stesso è logico ammettere per il gonococco, i cui caratteri speciali sarebbero modificazioni apportate dallo speciale ambiente in cui è vissuto.

S'intende, però, che questi ultimi concetti vanno dimostrati un po' più ampiamente di quello che io, per l'indole del mio lavoro, abbia potuto fare.

Però vi è tutto un complesso di considerazioni e di osservazioni che, credo, possano sin d'ora farli accettare come dimostrati.

E le semplificazioni che ne deriverebbero, specialmente per quello che riguarda l'etiologia e la patogenesi della meningite, sarebbero parecchie.

Non si possono, per es., negare le forme associate, ma con i concetti finora dominanti, si è costretti a parlare di meningiti meningo-pneumococciche quando ci si trova davanti una meningite cerebro-spinale piuttosto grave che rivela nel liquido cefalo-rachideo forme che rassomigliano più al meningococco, e altre che si avvicinano più al pneumococco.

Perchè, invece, non pensare che il diplococco che ha aggredito quell'organismo, dotato di notevole virulenza, avendovi trovato buone condizioni di sviluppo, tende ad esaltarsi sempre più, e ad assumere la forma che alla sua maggiore virulenza è legata, quella cioè del pneumococco?

Chiamiamo pure meningococco un diplococco, in genere, poco virulento produttore della meningite cerebro-spinale, e chiamiamo pneumococco un diplococco più virulento, riproducente per i ^{suoi} ~~propri~~ caratteri morfologici, l'agente della pneumonite, ma solo per comodità di terminologia, e non con la pretesa che siano due germi diversi l'uno dall'altro, con caratteri tipici speciali a ciascuno.

Alla stregua ~~dei~~ questi concetti, ecco le nostre

CONCLUSIONI.

1° Il così detto meningococco di Weichselbaum-Jäger, è suscettibile di svariatissime modificazioni morfo, biologiche e culturali, in rapporto con la sua età, con i vari terreni di cultura, con le condizioni di vita in cui si trova.

2° Deve ammettersi che moltissime altre devono essere le condizioni dell'ambiente (non certo tutte determinabili, e tanto meno riproducibili con gli artifici di laboratorio) capaci di modificare i caratteri del diplococco

della meningite cerebro-spinale epidemica, la quale resta perciò una malattia infettiva delle più varie.

3° Non è giusto stabilire tipi e varietà di diplococchi sulla base di caratteri differenziali molto labili e non bene netti, precisi e costanti, fra l'una e l'altra varietà.

4° Il meningococco da me isolato sia dal liquido dei ventricoli cerebrali, che dalla puntura lombare, ha mostrato lunga vitalità nei comuni mezzi culturali, e si è notevolmente esaltato in vita parassitaria attraverso i conigli e le cavie.

5° Deve ritenersi, per tutte le ragioni addotte, che il diplococco isolato e coltivato dalle cavità nasali e dell'orecchio, è quello stesso che ha prodotto la meningite cerebro-spinale nel bambino.

6° Resta così confermato che le cavità nasali, e il condotto uditivo devono considerarsi il più frequente atrio d'ingresso per l'agente produttore della meningite cerebro-spinale epidemica primitiva.

7° Nel corso della meningite cerebro-spinale è bene fare culture dal sangue del dito, o meglio di una vena superficiale, come pure dalle urine, perchè, data la grande tendenza del diplococco ad invadere il torrente circolatorio, e ad esserne eliminato per i reni, è facile di isolarlo dalle riferite sorgenti.

8° Il diplococco da me isolato dal naso, dopo tre mesi di soggiorno nel liquido cefalo-rachideo, ha acquistato caratteri culturali molto simili a quelli presentati dal meningococco isolato e coltivato dal liquido dei ventricoli cerebrali.

9° È lecito dedurre da ciò che si devono probabilmente all'influenza del liquido cefalo-rachideo i caratteri che si descrivono come proprii del meningococco di Weichselbaum, i quali devono considerarsi come *caratteri degenerativi*.

10° Il liquido cefalo rachideo esercita un'azione attenuatrice del potere patogeno del diplococco della meningite, ma abbastanza lentamente.

11° Il tempo necessario e sufficiente perchè quest'azione deleteria si esplichi, deve essere in rapporto, da un lato con la maggiore o minore virulenza iniziale con cui il diplococco guadagna le meningi cerebro-spinali, dall'altra con la resistenza dell'organismo che esso incontra.

12° È logico pensare che se il diplococco aggredisce l'organismo dotato di una virulenza eccessiva, in modo da ucciderlo prima che il liquido cefalo-rachideo, assieme alle altre forze protettrici, abbiano tempo di agire, non si potranno riscontrare nel diplococco stesso le modificazioni morfologiche, culturali e di virulenza che quei fattori sono capaci di produrre.

13° I diplococchi da me studiati, coltivati nel liquido cefalo-rachideo, prima di perdere completamente il loro potere patogeno, si sono mo-

strati per le cavie più virulenti degli uguali diplococchi coltivati in brodo, e viceversa è accaduto per i conigli.

14° Gli stessi diplococchi, divenuti inattivi, dopo un certo tempo che erano stati tenuti nel liquido cefalo-rachideo, trasportati di nuovo in brodo, ripresero il loro potere patogeno: tenuti più a lungo nel liquido cefalo-rachideo, lo ripresero molto più lentamente, e solo dopo ripetuti passaggi in vita saprofitica.

15° Questo potere patogeno, in maniera anche più accentuata, essi ripresero in vita parassitaria, inoculati nel peritoneo degli animali.

16° L'agente patogeno della meningite cerebro-spinale detta epidemica è per me un diplococco che ha caratteri variabilissimi, in dipendenza di un complesso di condizioni che è difficile di determinare tutte.

17° Possiamo solo dire che le meningiti da diplococco avente i caratteri morfologici e culturali descritti come proprii del meningococco, decorrono ordinariamente con maggiore mitezza e sono più suscettibili di guarigione; e che le altre da diplococco dotato di tutti i caratteri del pneumococco, decorrono con maggiore gravezza e tumultuarietà, e menano ordinariamente a morte.

18° Esistono, però, fra queste forme, nessi molto stretti, tanto che l'una può diventare l'altra in condizioni speciali di vita; e non è raro vedere, in uno stesso caso di meningite cerebro-spinale, varie forme di diplococchi, che si devono ritenere appunto come forme di passaggio, non essendo giustificato ritenerle appartenenti a germi diversi.

19° Questa concezione unitaria dell'agente patogeno della meningite cerebro-spinale epidemica, oltre a semplificare il concetto etiologico, è poi consentanea alle leggi sull'influenza dell'ambiente che governano anche i microrganismi, e trova, per analogia, un valido sostegno nelle recenti nostre conoscenze sul para, meta e prototrofismo di alcuni germi.

20° I catarri purulenti dai genitali, specialmente da diplococchi, nelle gestanti, vanno curati a rigore, perchè oltre le svariate infezioni, essi possono essere causa nel neonato di una meningite cerebro-spinale.

Prima di chiudere il lavoro, mi è grato esprimere la mia riconoscenza al mio maestro prof. Concetti, per avermi concesso lo studio e l'illustrazione del caso, e per averne approvato pienamente le conclusioni.

Roma, ottobre 1901.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

CULTURE IN AGAR GLICERINATO.

- FIG. 1. — Cultura originale di 24 h. dal liquido estratto dai ventricoli laterali.
FIG. 2. — Cultura originale di 24 h. dal liquido estratto con la puntura lombare.
FIG. 3. — Cultura di 24 h. dalle cavità interne del naso.
FIG. 4. — Cultura di 24 h. ricavata da una cultura in brodo innestata col liquido originale dei ventricoli e tenuta in termostato a 37° C. per un mese.
FIG. 5. — Cultura di 24 h. ricavata da una cultura di liquido cefalo-rachideo normale innestato col diplococco del naso e tenuta in termostato a 37° C. tre mesi.

PREPARATI MICROSCOPICI.

- FIG. 6. — Dal liquido estratto con la puntura lombare.
FIG. 7. — Dal liquido estratto dai ventricoli cerebrali.
FIG. 8. — Dal brodo di 24 h. innestato col liquido dei ventricoli cerebrali.
FIG. 9. — Dallo stesso brodo tenuto un mese a 37° C.
FIG. 10. — Dal brodo innestato col liquido dei ventricoli cerebrali tenuto un mese a 18° C.
FIG. 11. — Dal brodo di 24 h. innestato con ansa di platino strisciata sulle cavità interne del naso apparentemente sane.
FIG. 12. — Diplococco del naso tenuto in liquido cefalo-rachideo tre mesi a 37° C., e che ha dato in agar la cultura disegnata al n. 5.
FIG. 13. — Dal brodo di 24 h. innestato con ansa di platino strisciata sulle cavità interne dell'orecchio apparentemente sane.



56556



FIG. 1.



FIG. 2.



FIG. 3.

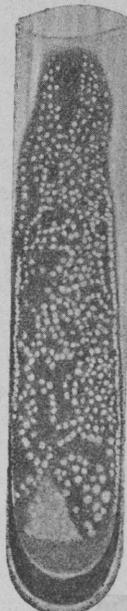


FIG. 4.



FIG. 5.

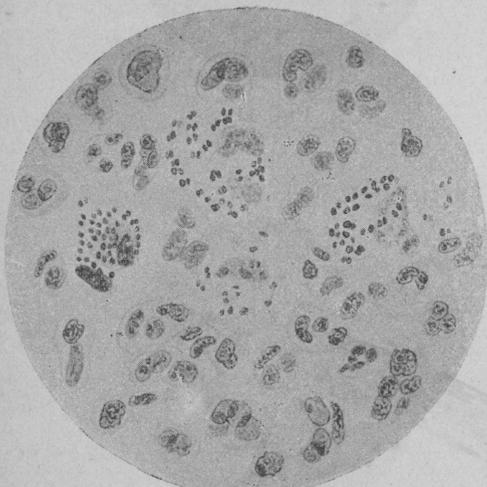


FIG. 6.



FIG. 7.



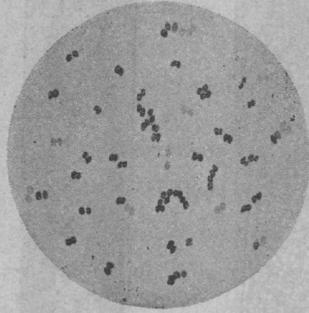


FIG. 8.

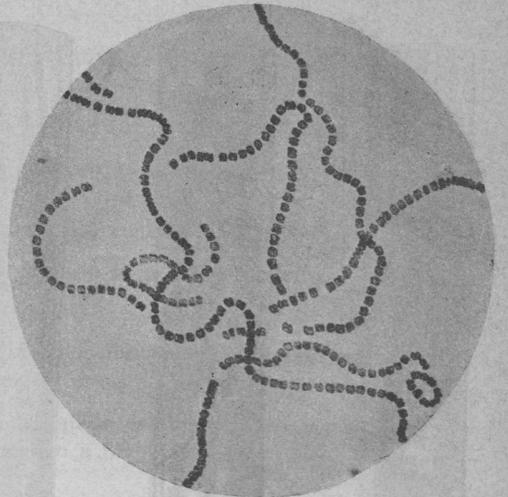


FIG. 9.

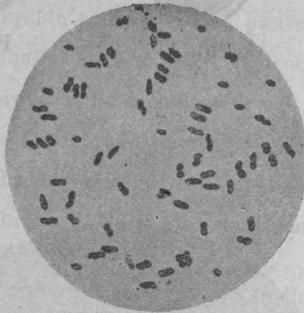


FIG. 10.

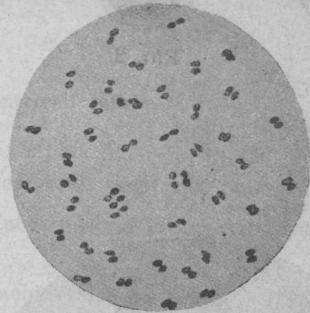


FIG. 11.

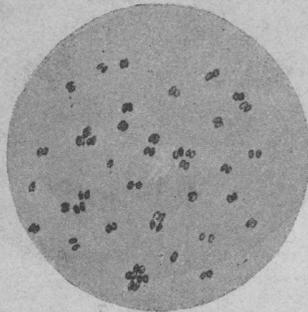


FIG. 12.

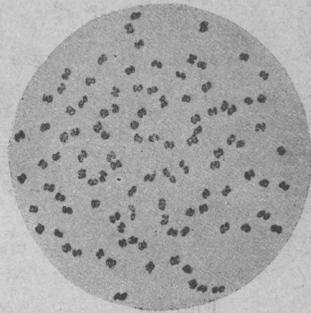
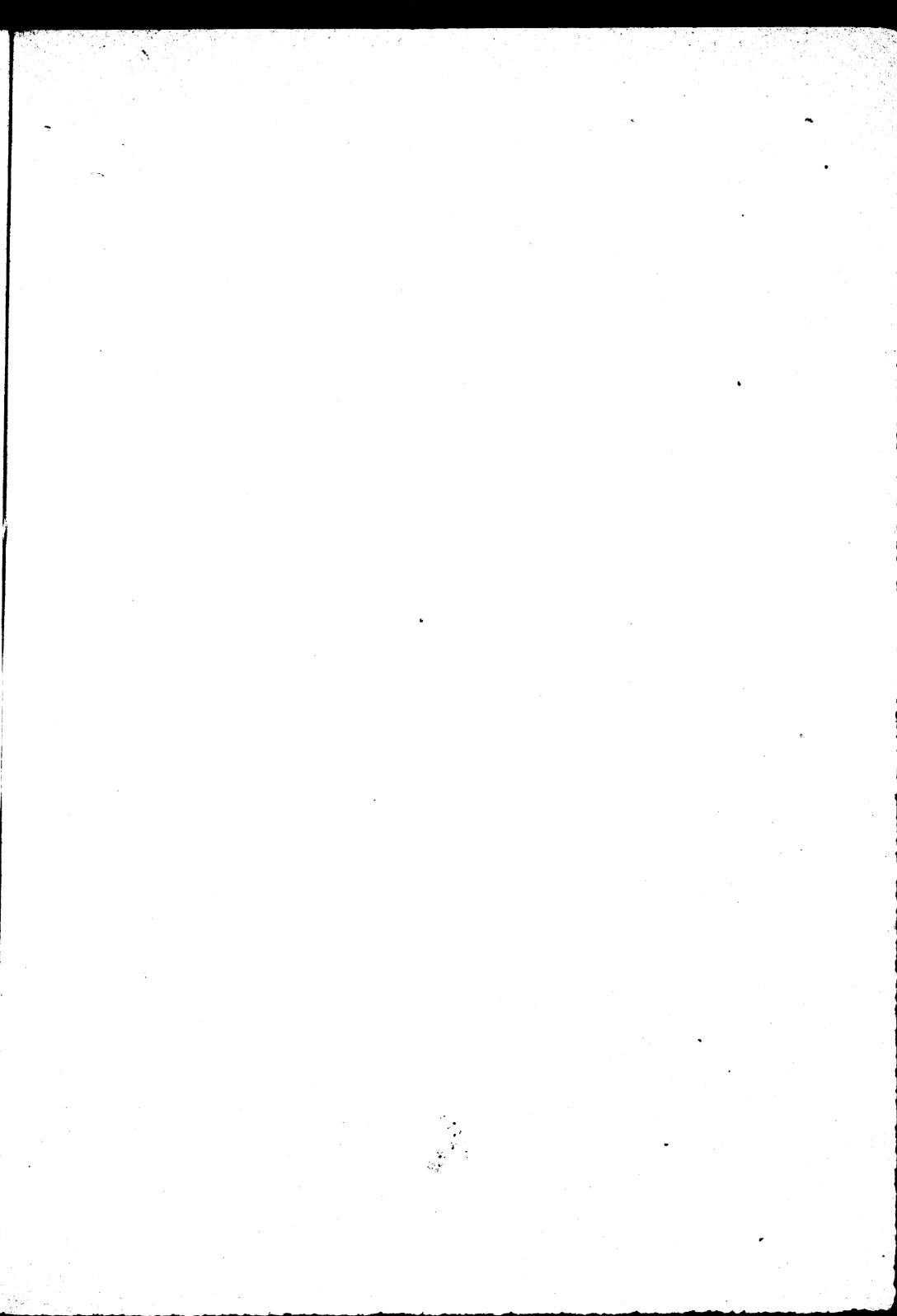


FIG. 13.





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO
DI ROMA

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

IL POLICLINICO

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

IL SUPPLEMENTO 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.

IL SUPPLEMENTO pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di medicina e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, avendo scelto all'occorrenza speciali corrispondenti.

IL SUPPLEMENTO 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 ricettario con le migliori e più recenti formule.

IL SUPPLEMENTO 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.

IL SUPPLEMENTO pubblica le disposizioni sanitarie emanate dalla Direzione Generale di Sanità, potendo esserne informato immediatamente.

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

IL SUPPLEMENTO 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 E IL SUPPLEMENTO contengono 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.

IL POLICLINICO E IL SUPPLEMENTO dunque, 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	Il <i>Policlinico</i> si pubblica e volte il mese in fascicoli illustrati di 48 pagine, che in fine di anno formeranno due volumi distinti, uno per la sezione medica e l'altro per la sezione chirurgica.
1. Alla sezione medica ed al Supplemento settimanale L.	15	20	Il Supplemento si pubblica una volta la settimana in fascicolo di 48 pagine.
2. Alla sezione chirurgica ed al Supplemento » »	15	20	
3. Alle due sezioni ed al Supplemento » »	20	27	
4. Al solo Supplemento » »	10	12.50	
Un numero separato del <i>Policlinico</i> Lire UNA Un Numero del Supplemento Cent. 50.			