

200

PROF. PAOLO STANGANELLI
della R. Università di Napoli

L'ENZIMO-TERAPIA EPATICA

Rivista critica e osservazioni personali

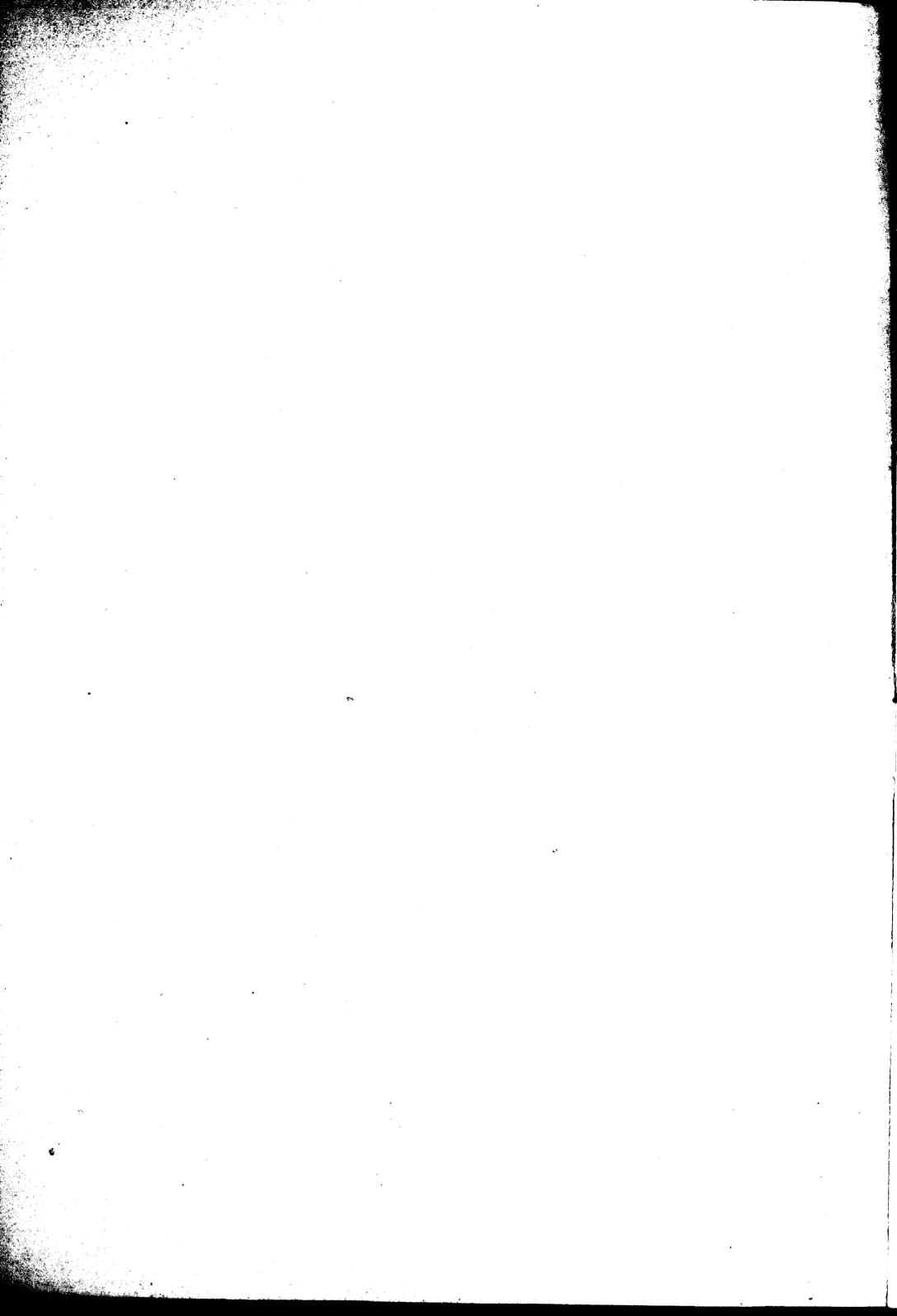
Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica, volume XLIV, 1937-XV e. f.).



80
B
27

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1937-XV e. f.



PROF. PAOLO STANGANELLI
della R. Università di Napoli

L'ENZIMO-TERAPIA EPATICA

Rivista critica e osservazioni personali

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica, volume XLIV, 1937-XX e. I).

R O M A

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1937-XX e. I

—
PROPRIETÀ LETTERARIA
—

Roma, Stab. Tip.
Ditta Armani di M. Courier.

L'ENZIMO-TERAPIA EPATICA

Rivista critica e osservazioni personali.

Prof. PAOLO STANGANELLI, della R. Università di Napoli.

I.

GLI ENZIMI LIPOLITICI.

L'esistenza nel sangue di *enzimi lipolitici* in quantità minima, ma presso a poco costante, è nota da tempo, ed è noto da tempo che nel fegato esistono enzimi in quantità e a proprietà assai variabili, in rapporto con l'età, col tipo di nutrizione e soprattutto con le condizioni di salute del soggetto.

La grande officina di elaborazione è il fegato, non solo per il grasso che vi penetra direttamente, ma anche per quello richiamato dai depositi: promuove la trasformazione dei grassi in idrati di carbonio e viceversa, trasforma i grassi saturi in non saturi, meglio atti alle reazioni, ne modifica la molecola in modo da assumere il tipo del grasso proprio della specie, promuove con esso la sintesi dei lipoidi.

Il fegato, organo sintetico e metabolizzatore, può essere ormai compreso tra le ghiandole a secrezione interna, almeno nei riguardi dell'emopoiesi, e anche della glicogenesi: è noto infatti che il fegato secerne delle « emopoietine » capaci di stimolare direttamente e specificamente il midollo delle ossa, e la « glicemina », o ormone epatico ipoglicemizzante di Loewy, la quale, secreta in seguito allo stimolo indotto sul fegato dal glucosio che vi perviene con la digestione, influenzerebbe a sua volta la glicogenesi, sicché il ricambio idro-carbonato appare oggi governato da tutto un complesso ormonico.

Ma il fegato ha una personalità biologica che lo distingue da tutte le altre ghiandole endocrine o esocrine, perchè la sua cellula è legata intimamente, più che alla biligenesi, a una quantità di altre funzioni o interferenze funzionali, comportandosi per il metabolismo dei grassi, analogamente che per il metabolismo degli zuccheri: arresto dei grassi che immagazzina (*funzione adipopessica*) e scomposizione dei grassi e ricessione all'organismo, quando questo ne fa richiesta (*funzione adipolitica*). Tutto questo è opera della *lipasi*, di cui esistono parecchi tipi con attività analitica e sintetica inversa, e tanto per tipi naturali quanto per quelli comparsi sotto speciali stimoli alimentari, come si verifica nel maiale ingrassato.

Se l'opoterapia epatica non può avere l'azione di supplenza di altri estratti e manca qualsiasi prova biologica dell'azione sostitutiva degli estratti epatici, ciò è dovuto al fatto che il

succo di fegato non apporta solo nucleina, colesisterina e ferro, legato in frazione grassa, ma soprattutto vitamine liposolubili, fermenti lipolitici, sostanze ormoniche e forse altre di natura ancora non ben definita.

Duplici pertanto è l'azione degli enzimi lipolitici: 1) preparare i grassi che devono essere raccolti nei depositi; 2) mobilitare questi stessi grassi e utilizzarli quali fonti di energie.

Nei maiali sottoposti ad ingrassamento, si è trovato un aumento degli enzimi lipolitici, contenuti specialmente nel fegato, ma anche nel rene e nei polmoni, nel periodo in cui l'animale deve utilizzare la ricca alimentazione ingrassante che gli è fornita, mentre l'animale ancora magro, di sei, sette, otto mesi, possiede nel suo fegato un enzima lipolitico di scarso valore. Se in questo periodo si estrae con glicerina l'enzima lipolitico da detto fegato e si saggia il suo potere enzimatico sulla tributirina, si vedrà che 1 cc. di glicerina contenente enzima scinde in un'ora circa il 10 % di una sospensione di tributirina preparata di recente, e che il potere enzimatico è più accentuato nella milza che nel fegato. Invece, nel periodo d'ingrassamento e dopo, l'enzima epatico scinde la tributirina fino al 60 e anche al 100 % (Ghiron). Da queste ricerche scaturisce logicamente che la utilizzazione delle sostanze grasse alimentari e il loro accumulo nei depositi di riserva è in rapporto con un aumento del potere enzimatico lipolitico dei vari organi e specialmente del fegato. E pertanto si può dire che « la capacità ingrassante è una funzione enzimatica ».

Da questo concetto teorico all'applicazione pratica, terapeutica, il passo è breve, pensando che questi enzimi lipolitici possono essere utilizzati a scopo terapeutico se artificialmente introdotti in altro organismo. Gli esperimenti preliminari tenevano in primo luogo ad ottenere tali enzimi allo stato di purezza per poter essere introdotti senza danno; in secondo luogo che tali enzimi, introdotti sotto-cute o in circolo, potessero esplicare ancora la loro azione non essendo neutralizzati e potendo agire a distanza dal punto di iniezione.

Il primo quesito essendo stato risolto con vari accorgimenti di tecnica, al secondo è stato facilmente ovviato, avendo osservato che, iniettato l'enzima in circolo, lo si ritrova ancora attivo se si estrae da una vena il sangue dopo alcuni minuti e si saggia il potere lipo-

litico sulla tributirina, e che l'enzima lipolitico non determina la formazione di anti fermenti, come avviene in seguito all'introduzione di fermenti del tipo proteolitico (Abdheralden).

L'elaborazione degli enzimi è in rapporto alla necessità dell'organismo, soprattutto in rapporto all'introduzione alimentare. Gli studi moderni si accordano nel ritenere:

1) che la qualità dei fermenti non è sempre la stessa, ma varia in rapporto al tipo di alimentazione: individui abbondantemente nutriti producono fermenti più attivi per meglio utilizzare i rispettivi alimenti;

2) i fermenti possono avere azione diversa in rapporto con la qualità dell'alimentazione e l'organismo può produrre nuovi tipi di fermento che hanno una specifica azione digestiva sulle diverse sostanze introdotte. Abdheralden ha messo in evidenza che l'introduzione nel torrente circolatorio di differenti sostanze proteiche è seguita dalla presenza nel sangue di fermenti ad azione digestiva per le speciali sostanze introdotte: questi fermenti non esistevano prima o erano alla stato latente, ed hanno proprietà chiaramente specifiche per quelle speciali sostanze introdotte.

Ed è stato dimostrato che il fegato di maiale ingrassato può fornire fermenti capaci di idrolizzare grassi come l'olio d'olivo, fermenti che non sono mai contenuti nel fegato dell'animale ad alimentazione ordinaria.

Di qui l'importanza di estrarre questi fermenti da animali opportunamente trattati e renderli adatti alla introduzione nell'organismo, per supplire alle deficienze degli stessi fermenti in rapporto alle più svariate circostanze, analogamente a quanto si è ottenuto con la somministrazione dei fermenti esterni (tripsina, pepsina ecc.). L'esperienza clinica ha ormai convalidati i tentativi di somministrare fermenti estratti da organi per ottenere una utilizzazione degli alimenti che consenta di avvantaggiare la nutrizione generale e la crisi sanguigna.

II.

IL FEGATO COME GLANDOLA ENDOCRINA ED ENZIMATICA.

Il fegato, tra le altre funzioni endocrine, ha quella molto importante, della formazione della lipasi. Esistono però almeno due altre lipasi oltre l'epatica, la serica e la pancreatica.

Sulla scorta dei fatti accumulati da Wilstätter, da Fiessinger e Gajdos e dalle loro scuole, da Perrin, da Stanley Plott e Dawson, Kraut e Pantschenko-Iurewicz si può concludere che non è più possibile stabilire una differenza fondamentale tra le lipasi o esterasi epatica e serica da una parte e la lipasi pancreatica dall'altra: oggi si ritiene che la differenza è nel sostegno colloidale del fermento, al quale si devono i caratteri secondari, come la specificità d'azione, la stabilità, il comportarsi di fronte agli attivatori e agli inibitori, la natura proteica, ma non l'attività diastatica.

Per sapere in quale maniera il fegato è capace di realizzare questo aggruppamento costituzionale del fermento lipolitico e di assumere, anche a questo riguardo, grado di glandola a secrezione interna, versando nel sangue una esterasi, occorre servirsi di argomenti sperimentali o clinici.

A) Argomenti clinici intorno all'origine epatica della l. s. (lipasi serica).

Nelle malattie del fegato, il tasso di l. s. diminuisce considerevolmente: un parallelismo esiste tra il grado dell'insufficienza epatica e la diminuzione del tasso lipasico del siero.

Questo parallelismo ci spiega il fatto, in apparenza paradossale, che in alcuni casi il tasso della l. s. è normale e in altri è diminuito, talora fino al terzo del valore normale.

Su 30 casi di cirrosi epatica, Fiessinger e Gajdos hanno trovato la l. s. considerevolmente diminuita in 26 casi: le prove della galattosuria provocata e del rosa bengala hanno mostrato nello stesso tempo un'insufficienza epatica marcata. Nei 4 casi con un tasso di l. s. sensibilmente normale, sono del pari normali i valori delle prove funzionali.

In 6 casi di ittero catarrale benigno, vi è parallelismo tra il tasso, pochissimo diminuito, della l. s. e i valori delle prove funzionali del fegato.

Su 8 casi di cancro, si è trovata 4 volte la l. s. fortemente diminuita (2 cancri del fegato e 2 della testa del pancreas con ittero da ritenzione); negli altri 4 casi, il cancro non aveva leso il fegato e il tasso della l. s. era normale.

Nell'insufficienza cardiaca, la l. s. era diminuita in 2 casi e il fegato era grosso e dolente, mentre il tasso del fermento restava normale quando il fegato non era affatto leso dall'insufficienza cardiaca.

In 1 caso di m. di Recklinghausen con ipertirosi (metabolismo basale + 34%), il tasso della l. s. era 0,8 unità, mentre la galattosuria provocata e la prova del rosa bengala davano valori di netta insufficienza epatica: una tiroidectomia e una paratiroidectomia parziale fecero scendere alla norma il metabolismo basale e le prove funzionali mostrarono il miglioramento notevole dello stato del fegato e il tasso della l. s. salì a 1, 2 unità.

J. Bauer e L. Feil, esaminando l'effetto della tirosina sulla l. s. del coniglio, hanno trovato diminuzione notevole del fermento e nello stesso tempo parallela diminuzione del tenore del fegato in l. s.: ciò vuol dire che la diminuzione della l. s. è parallela con la diminuzione della lipasi al livello del fegato. È dunque assai verosimile che l'abbassamento della l. s. è la conseguenza della lipasogenia deficiente del fegato: questo effetto specifico della tirosina sul fegato s'accompagna ad una serie di altri effetti già conosciuti esercitati dalla tirosina sul tessuto epatico.

Le osservazioni cliniche di Fiessinger e Gajdos sembrano provare in maniera perentoria l'influenza del fegato sulla genesi e sulle va-

riazioni patologiche della l. s., mentre l'influenza del pancreas sulla l. s. non è stata dimostrata in maniera netta. Questo tasso si è rivelato normale nei diabetici, come in un caso di pancreatite subacuta e in un altro di accesso del pancreas.

B) Argomenti sperimentali intorno all'origine epatica della l. s.

1) Fiessinger e Gajdos hanno visto, perfuso il fegato di cane con sangue defibrinato per 2-4 ore, un aumento costante della lipasi nel sangue di perfusione: ciò che è una prova diretta della lipaso-genesi epatica.

2) Molti autori hanno saggiato l'iniezione intravenosa della lipasi pancreatica agli animali senza potere osservare l'aumento della l. s. Anche Bolo e Bach, iniettando al coniglio una lipasi pancreatica da 0,3 a 0,5 unità di Willstätter per cc. in ragione di 10 cc. per via endovenosa, dopo una sola iniezione constatarono che l'aumento del tasso della l. s. non dura che alcune ore; dopo 20-25 iniezioni in un mese, nessun aumento del tasso di fermenti del sangue. Nitzescu e Benetat hanno del resto osservato diminuzione della l. s. Oliaro e Adler non trovarono in questa esperienza che una elevazione assai passeggera del tasso della l. s. Invece Fiessinger e Gajdos hanno potuto elevare il tasso della l. s. del cane, in maniera costante e durevole, mediante l'iniezione endovenosa o intramuscolare della l. e., di 4-5 unità per cc. (1).

Per sapere che è veramente la l. e. che è responsabile di questo aumento del tasso della l. s. questi autori hanno iniettato ad un cane l'estratto epatico attivo e ad un altro l'estratto inattivato dal calore (2) E son venuti alla conclusione che nel primo caso si ha aumento netto della l. s. e nel secondo caso nessun aumento. Nei cani affetti da epatite foscifica, la l. s. diminuisce considerevolmente anche prima dell'apparizione dell'ittero, in genere dopo la 2^a o 3^a iniezione sottocutanea di 1 cc. di olio fosforato al centesimo iniettato in giorni alterni. Continuando la somministrazione di

(1) L'unità è la quantità di fermento capace di diminuire in 1 ora di 20 il n. di gocce della seguente miscela:

50 cc. di una soluzione acquosa satura di tributirrina;

2 cc. di una soluzione di tampone a pH 7,6;

2 cc. di liquido da esaminare.

N. B. 2 cc. di siero di un soggetto normale contengono 1,5-1,6 unità.

L'unità di Willstätter è un po' diversa: 56 cc. di soluzione di tributirrina + 2 cc. di una sol. tampone a pH 8,6 + 2 cc. di liquido da esaminare, in 50 minuti primi.

(2) Fiessinger e Gajdos hanno preparato il loro estratto lipasico del fegato di cane col doppio metodo di assorbimento e di scioglimento da un estratto glicerico di organo disseccato: questo estratto, di un potere diastatico da 4-5 unità per cc. è assai stabile: sterilizzato per candela, è leggermente alcalino, colorito giallo chiaro, contenente l'1% di albumina e tracce di polipeptidi.

olio fosforato e facendo un'iniezione bisettimanale endovenosa di 20 cc. di l. e., questi autori hanno potuto mantenere gli animali in equilibrio lipasico sanguigno. Un'altra serie di esperienze è stata fatta in animali con legatura del canale di Wirsung; che produce degenerazione grassa del fegato: somministrando la lipasi epatica per via endovenosa si è constatato una maggior resistenza degli animali della 1^a serie e mancanza di segni di degenerazione grassa in quelli della seconda serie che avevano sopportato il trauma operatorio e la pancreatite emorragica. Gli autori mettono in rilievo le difficoltà di una conclusione terapeutica per le differenze che esistono tra la patologia sperimentale e la patologia umana.

C) La lipasi epatica nel trattamento delle cirrosi del fegato.

È noto che il tasso della l. s. è costantemente diminuito in maniera importante nella cirrosi epatica con ascite.

Fiessinger e Gajdos hanno sottoposto al trattamento solo malati gravi, servendosi dapprima dell'estratto lipasico del cane a 4-5 unità Willstätter per cc. e poi quello a 12-15 unità: iniezioni solo per via sottocutanea in serie quotidiana di 5-10 cc. oppure ogni due, tre, quattro giorni, in numero di 7-10 hanno prodotto miglioramento dello stato generale, aumento della diuresi, scomparsa o notevole diminuzione degli edemi e dell'ascite in casi di cirrosi che duravano da anni, con mazzamento venoso, dispnea, fegato duro, talvolta notevolmente ingrandito, con gaitatosuria, prova del rosa bengala piuttosto elevata. Inoltre, la l. s. da valori 0,55 o 0,65 o 0,70 sale a valori più elevati.

Gli AA. considerano la l. e. come un medicamento prezioso che supera l'efficacia degli altri rimedi fin qui impiegati nel trattamento della cirrosi epatica, soprattutto per ciò che riguarda la diuresi, che si stabilisce rapidamente alla 3^a-5^a iniezione e poi raggiunge i 2-2 litri e mezzo al giorno. La durata della diuresi è variabile, all'inizio diminuisce con la cessazione e risale con la ripresa del trattamento; poi, col miglioramento progressivo dello stato generale, si mantiene più o meno a lungo. L'azione del medicamento sulla diuresi è ostacolata dalle infezioni acute sopraggiunte o da uno stato generale molto grave. Nei casi favorevoli, l'azione sull'ascite e gli edemi è manifesta: con le iniezioni si rallentano e spariscono asciti molto cospicue, mentre gli edemi spariscono prima dell'ascite. Il subittero e l'urobilinuria spariscono rapidamente. Col miglioramento dello stato generale, l'ammalato esce dal suo torpore, l'appetito aumenta, le forze ritornano. Quest'azione favorevole del trattamento può essere misurata con le prove funzionali del fegato. La ritenzione del rosa bengala diminuisce, l'eliminazione del galattosio si fa a tassi e a concentrazione meno elevata. L'aumento del tasso della l. s. è un fenomeno costante che accompagna il miglioramento.

Tuttavia questo medicamento non sfugge alle regole generali della patologia epatica: per la sua azione favorevole occorre una riserva di ricupero da parte dell'organo. Se l'offesa del fegato è massima, se il parenchima è interamente invaso dal processo morboso, il trattamento è inefficace. Tuttavia le iniezioni di l. e. sono perfettamente innocue: non si hanno reazioni nè locali nè generali. La puntura è alcune volte dolorosa, ma il dolore cede rapidamente ad una compressa calda.

Il meccanismo d'azione della l. e. è di difficile interpretazione: la lipaso-terapia è una terapia di supplenza di una funzione deficiente. Sembra che il fermento lipasico, che così facilmente decompone la tributirina, può « in vivo » agire sulla parete lipo-proteica delle membrane e delle cellule: *la lipasi permealizzando le cellule viventi aumenta la loro vitalità e la loro resistenza alle trasudazioni* (Fiesinger e Gajdos): l'ipolipasemia potrebbe in questo modo spiegare in certa maniera l'ascite, l'anasarca dei cirrotici, e la lipasoterapia il miglioramento dei malati nei quali si manifesta prima di tutto la diuresi e il riassorbimento dei liquidi sparsi nel peritoneo e nei tessuti.

III.

FERMENTI LIPOLITICI E TUBERCOLOSI POLMONARE.

È incontestabile che il bacillo di Koch, penetrato nell'organismo, non può essere ingerito dalle cellule e dai liquidi dell'organismo come gli altri microbi a causa della capsula che avvolge il bacillo stesso, capsula costituita da certe sostanze grasse che rassomigliano alle cere per la loro proprietà e alle quali fin dai tempi di Roberto Koch si imputavano i fatti necrotici.

Kanocz ha dimostrato recentemente che il polmone normale ha una parte importante nella lipolisi: in quest'organo viene decomposto il 30 % circa dei grassi trasportati dal sangue.

Il potere lipolitico del polmone tubercolare, invece, è assai diminuito e nella maggior parte dei casi sparisce anche completamente. Quest'autore ha potuto isolare dal polmone normale un fermento lipolitico che scompone l'olio d'oliva, ha una azione inibitrice sullo sviluppo della cultura del bt. e decompone i grassi dei bacilli: con questi bacilli liberati dalla loro sostanza cero-adiposa e ridotti in granuli, ha potuto vaccinare delle cavie contro infezioni tubercolari successive. Al contrario, nel polmone tubercolare non ha trovato lipasi.

La sensibilità della cavia per l'infezione tubercolare saggiata con iniezioni di succo di polmone di polli (Arloing, Thèvenot, Masserand); l'influenza benefica di estratti di capsule surrenali e di polmone normale di coniglio nella tubercolosi della cavia in confronto di quelle negative degli estratti di milza e di reni (Austin); i nodi di lebbra trattati con estratti di pancreas (Compagna e Carbone); la resistenza del ratto bianco al bt. messa in rapporto

alla influenza del pancreas che in questi animali raggiunge un volume considerevole in rapporto al corpo (Gloyne e Page, Rabinovitsch e Stiles); l'azione inibente esercitata dalla lipasi del pancreas sullo sviluppo del bt. (Meyer): la distruzione della virulenza « in vitro e in vivo » (cavie, conigli) del bt. ad opera degli estratti di pancreas e glicerina (Auclair, Lopo de Carvalho): tutti questi fatti hanno contribuito ad orientare ricerche sulla parte che hanno gli enzimi nella difesa del nostro organismo dalle malattie infettive e dalla tubercolosi in particolare.

La quantità di lipasi può variare considerevolmente nello stesso individuo: il digiuno e le malattie fanno cadere l'energia lipolitica, mentre l'alimentazione abbondante l'aumenta, soprattutto se è a base di grassi. Nei tubercolotici si osserva un abbassamento considerevole dell'energia lipolitica in rapporto col grado di malattia e nel periodo terminale la diminuzione della lipasi è regola generale.

Pisnatchevsky, studiando le variazioni quantitative della lipasi in centinaia di tubercolotici, ha visto che la media di essa scende a 4 e anche a 2,5 negli individui gravemente colpiti, mentre negli individui sani è 13-16: un miglioramento dello stato del malato e anche una alimentazione a base di grassi permettono di osservare una elevazione dell'energia lipolitica.

Grimerv conclude le sue ricerche sperimentali affermando che la diminuzione dell'energia intracellulare della lipasi nella tubercolosi cronica è assai grande: in quasi tutti gli organi serviti per le esperienze si scende fino alla metà della quantità iniziale. Agli stessi risultati giunge la Kotchnev, che ha studiato le variazioni quantitative dei fermenti lipolitici, provocati dall'iniezione dei bacilli tubercolari morti.

Fontès ha dimostrato che la lipasi, isolata dalle glandole tubercolari e disciolta nell'acqua distillata, saponifica il grasso estratto dai bt.; inoltre lo stesso Fontès ha segnalato in questa miscela (lipasi e bt.) una diminuzione rapida intensa del numero dei bacilli che son digeriti dalla tubercolo-cerosi, che è la lipasi del pus tubercolare.

Happold e Taylor videro che organi di animali tubercolosi sembrano avere un'azione lipolitica minore che gli stessi organi di animali normali.

Tutte le sostanze chimiche (cloroformio, etere ecc.) capaci di sciogliere il grasso e le cere e quindi l'involucro cereo dei bt. sono tossici per le cellule dell'organismo, e pertanto tutti gli sforzi dei biologi e dei clinici si sono diretti a trovare una sostanza, che agisca in maniera specifica sulla capsula cerea pur restando inoffensiva per l'organismo. Questa sostanza deve naturalmente esistere nell'animale, che, nutrendosi di cera, dev'essere capace di digerirla, come nella tignuola delle api (*Galleria*

mellonella), (I) di cui le larve abitano negli alveari.

L'immunità straordinaria di cui sono dotati questi piccoli bruchi di fronte al bacillo tubercolare, sebbene qualche Autore tedesco l'abbia messo in dubbio, va attribuita alla presenza nel loro organismo di fermenti lipolitici capaci di digerire i bt., e poichè essi, a preferenza di altri animali (polli, cani ecc.), il cui sangue è stato impiegato, previo trattamento con bt., come rimedio contro la tubercolosi, hanno una immunità perfetta e contengono delle lipasi specifiche per digerire i bt., sono stati fatti tentativi per trattare cavie tubercolose col sangue di bruchi normali e di bruchi preventivamente immunizzati coi bt.: iniettando parecchie volte, 7-20 volte, il sangue o gli estratti di bruco in cavie infettate sottocute o intra-peritonealmente con bt. di debole o medie virulenze, ma in quantità sufficiente per uccidere l'animale in 5-8 settimane, si è avuta la sopravvivenza nei confronti degli animali testimoni. Dublet ha cercato di guarire la cavie tubercolotiche e di vaccinarle contro l'inoculazione di bt. iniettando estratti glicerici di bruchi di *Galleria mellonella*, addizionati con e-

(I) La Galleria (*Galleria Mellonella*) è un microlepidottero (farfallina) che appartiene al gruppo dei Piralidini.

È una piccola farfalla le cui ali anteriori han 12, 11 e 10 costole, di cui la 1^a è biforcata alla base, le 7^a e 8^a sono pedunculati. Nelle ali posteriori la costola mediana posteriore è villosa alla base. Le ali anteriori sono grigio-cinerine, di color giallo cuoio e con macchie bruno-rosse sul margine interno. Le ali posteriori del maschio hanno una tinta grigia, e quelle delle femmine, un po' più grosse, sono bianchice. I tarsi nei due sessi sono muniti di una squama dentata bianca.

Questa farfalla compare all'aperto due volte all'anno: in primavera e nel cuore dell'estate, dal mese di luglio in poi.

Il bruco o larva è munito di 16 zampe: è bruno-castagno sulla testa e sulla piastra della nuca, più chiaro sulla valvola anale: sul secondo e sul terzo segmento presenta una corona di piccoli bitorzoli gialli, setolosi disposti a due a due; gli altri segmenti ne hanno invece nove-otto per ciascuno.

Vive negli alveari delle api domestiche e soprattutto nei favi più vecchi, in cui si sviluppa la prole novella, ma penetra pure in quelle piene di miele e si nutre di cera, in cui pratica una galleria che indica tutto il suo cammino.

Sviluppa la sua attività principalmente di notte, in cui è più al sicuro dalle insidie delle api, ma se non è disturbato può rovinare tutto l'alveare.

Lo sviluppo del bruco o larva procede rapidamente e nell'estate non esige più di tre settimane. L'ultima generazione avviene allo stato di ninfa. La crisalide è chiusa in un bozzolo consistente e allungato.

Il bruco passa quattro settimane nel bozzolo prima d'incrisalidarsi, poi si trasforma in una crisalide giallo-bruna, carenata sul dorso grigio rosso. Il periodo di ninfa dura 18 giorni, dopo i quali in maggio compare la farfallina, che si nasconde subito in un ricovero oscuro per sottrarsi alla luce del giorno.

stratti glicerici epato-pancreatici ottenuti in presenza di calcio.

Holland ha impiegato il sangue dei grossi bruchi di *Saturnia pavonia* per vaccinare le cavie: l'azione favorevole di questo sangue su alcune lesioni tubercolari (glandole inguinali e lombari) non può essere smentita, sebbene non si tratti di guarigione.

Fiessinger, confermando le ricerche di Metelnikow sulla precocità della fagocitosi e sulla rapidità della batteriolisi delle tignuole delle api, conclude affermando che la ragione della resistenza del bruco consiste nell'attività del suo fermento lipasico.

N. Fiessinger, mettendo una emulsione di b. di Koch in contatto per 48 ore con una lipasi ricavata dalla tignuola delle api e centrifugando prolungatamente, ha decantato il fermento lipolitico, che veniva sostituito da una soluzione di tripsina o di proteasi all'1 %: dopo 24 ore questa soluzione mantenuta a 50°, presentava una batteriolisi intensa.

Secondo Chin Hong Ryong, l'iniezione di dosi crescenti di lipasi a lunghi intervalli provoca nell'animale la formazione di una *anti-lipasi* nel siero, che frena l'azione della lipasi autogena e il peso del corpo aumenta. Iniettando quantità crescenti di lipasi a brevi intervalli, il siero diviene sempre più ricco in lipasi e il peso diminuisce rapidamente a causa della distruzione dei grassi. Egli ha dimostrato che la lipasi distrugge l'involucro cereo-adiposo del bt., che prende allora la forma granulare.

I lavori recenti di M. Aksiantzeff sono interessanti per la dimostrazione di 2 specie di fermenti lipolitici: una *lipasi non specifica*, che decompone gli oli e i grassi e un'altra *lipasi specifica*, che decompone le emulsioni ceroadipose estratte dai bt. Mentre negli animali normali non si trovano mai lipasi specifiche, il siero degli animali tubercolari ne contiene sempre: questa regola è stata dimostrata da questo autore negli uomini tubercolotici e negli uomini sani: in questi ultimi, si è sempre trovata la lipasi non specifica (da 8 a 15 unità), ma mai la lipasi specifica. Nei tubercolotici egli ha constatato un abbassamento considerevole delle lipasi non specifiche e l'abbassamento delle lipasi specifiche: questo fenomeno è regolare e costante, tanto che l'autore lo raccomanda come un nuovo metodo di diagnosi della tubercolosi.

Fiessinger, Gajdos e Pezzangora, avendo studiata l'azione delle iniezioni di lipasi epatica nella tubercolosi sperimentale per inoculazione sottocutanea e peritoneale, constatano che gli animali trattati in questo modo presentano una tubercolosi più limitata, che permette una sopravvivenza molto più lunga, in confronto con gli animali testimoni, e determina delle lesioni a carattere completamente diverso con calcificazione massiva del fegato e della milza.

Ghiron coltivando il bt. in brodo con glice-

rina contenente enzima di fegato, aggiunto dopo la sterilizzazione in autoclave, ha visto dopo 10-15 giorni una patina biancastra alla superficie molto più sottile ed esigua delle corrispondenti bevute di controllo; e nelle bevute con glicerina più enzima di milza lo sviluppo delle culture seminate è pressoché nullo. I bacilli dei terreni con enzima epatico hanno forma diversa dal normale, o a canna di bambù con granuli o a clava, e, colorati a caldo col liquido di Ziehl, perdono facilmente il colore col trattamento di soluzione acida, mostrando così la parziale scomparsa dell'acido resistenza; i bt. provenienti dalla cultura con enzima splenico si presentano disfatti, con contorni sfumati e con la perdita dell'acido resistenza. Queste culture si dimostrano di virulenza attenuata, per cui le cavie inoculate con esse ammalano di una tubercolosi a decorso assai benigno.

Lo stesso Ghiron trattando cavie con enzima nei primi 10 giorni dopo l'iniezione di bt. le ha viste in vita da circa due anni, mentre i controlli sono morti per tubercolosi in 2-5 mesi: all'autopsia delle cavie trattate si son visti i segni di una lieve infezione guarita nella prima fase del processo infiammatorio, caratterizzata dall'infiammazione, senza la fase successiva necrobionica caratteristica della tubercolosi. Le applicazioni della enzimo-terapia all'uomo sono state fatte per primo da Ghiron in lesioni oculari e poi da Strampelli e De Cori, con buoni risultati.

L'intervento della lipasi nella difesa locale contro alcune infezioni in genere e in particolare contro l'infezione tubercolare risulta così sperimentalmente dimostrata. Le esperienze hanno dimostrato che il fermento lipolitico si può ottenere ricorrendo alle suppurazioni tubercolari (ascesso freddo glandolare, pleuriti tubercolari primitive): dopo l'isolamento, questo fermento è disciolto nell'acqua cloruratosodica e utilizzata anche nella digestione dei grassi. La cera, mezzo raccomandato da Bergel, è meno adatta a subire uno sdoppiamento. Tuttavia su placche di cera la lipasi fa apparire una leggera cupola di depressione.

Le esperienze di Fiessinger e Pierre Louis-Marie hanno dimostrato, che la lipasi leucocitaria appartiene soprattutto agli elementi della serie linfatica. I mononucleari in genere, che comprendono tutte le cellule connettivali (linfociti, medi e grandi mononucleari, macrofagi), sembrano dunque essere delle cellule riservate particolarmente, ma non in maniera esclusiva, al riassorbimento dei grassi. Le cellule linfatiche restano le formazioni predominanti della lipasi leucocitaria. L'iniezione sottocutanea di emulsione debolmente carbonata di olio d'oliva, di grasso, di burro o di cera emulsionata provoca sempre una reazione mononucleare e linfocitaria. Tutte queste esperienze dimostrano l'importanza dei linfociti nel riassorbimento dei grassi.

H. Roger e L. Binet, studiando la lipodieresi del polmone segnalano il potere lipolitico dei

gangli mesenterici e della milza servendosi del dosaggio dei grassi col metodo di Kumegawa.

In conclusione, l'involucro cereo o adiposo costituisce per il bacillo un vero involucro di protezione e l'organismo per difendersi contro il bacillo tubercolare deve agire per mezzo dei suoi fermenti lipolitici, e per questo invia verso i bt. i mononucleari e linfociti che digeriscono i grassi e le cere. Quando l'involucro grasso scompare, il bacillo diviene vulnerabile. La lipasi del pus tubercolare ha l'ufficio dissolvente della capsula cerea.

Però non basta l'azione del fermento lipolitico per distruggere il bt., perchè il corpo albuminoide del bacillo resta intatto e occorre l'azione dei fermenti proteolitici per distruggerlo completamente.

Tutta questa letteratura indica che la lipasi ha senza alcun dubbio un ufficio importante nella difesa dall'infezione tubercolare.

Questo punto di vista affatto moderno è convalidato dall'opinione dei medici pratici sull'importanza che può avere l'alimentazione di grassi e di alimenti grassi, in primo luogo l'olio di fegato di merluzzo e il lardo. La superalimentazione con grassi aumenta probabilmente l'energia lipolitica e tutti i medici da tempo hanno constatato che gli individui che digeriscono male i grassi sono più esposti alla tubercolosi.

Negli animali superiori e nell'uomo il processo della lotta contro l'infezione tubercolare si svolge presso a poco come nei bruchi: fagocitosi, formazione delle cellule giganti, delle capsule e digestione dei bacilli tubercolari ad opera di fermenti lipolitici. La sola differenza consiste nella più o meno grande rapidità con le quali si fa la distruzione dei bt.: mentre nei mammiferi il processo è lento, cronico, di durata spesso di mesi e anni, nel bruco tutto dura brevemente, qualche ora o qualche giorno, perchè tutti i bacilli siano inglobati dai fagociti e le cellule giganti chiuse e murate all'interno di queste capsule. Poichè le cellule dei vertebrati non sono adatte alla digestione delle cere, il processo della digestione dei bt. è assai lento. In tutti i casi in cui le cellule e l'organismo sono indeboliti, non sono sufficientemente attivi o sono incapaci di lottare contro i microbi, i bt. prendono il sopravvento, cominciano a moltiplicarsi considerevolmente nell'organismo che perisce gradatamente.

Da tutto ciò risulta che l'organismo umano è mirabilmente costituito per lottare contro la tubercolosi. Nella maggior parte degli individui colpiti da questa malattia, questa decorre in modo tale che il malato nemmeno se ne accorge. Numerose osservazioni ed esperienze su animali e sull'uomo hanno dimostrato che il processo della guarigione è dovuto all'attività delle cellule, sicchè l'immunità anti-tubercolare consiste nell'immunità cellulare. Da questo postulato scaturiscono tutti i mezzi che possono fortificare le cellule, aumentare il numero dei fagociti, soprattutto dei macrofagi e dei lin-

fociti, come i migliori rimedi contro la malattia (buona e abbondante alimentazione, aria di campagna, lavoro moderato, tranquillità morale).

Le nozioni acquisite sulla importanza tossica e necrosante delle sostanze grasse del bt. autorizzano a porre il problema della loro scomposizione per mezzo di opportuni enzimi lipolitici che, trasformando i grassi, possono privarli dell'azione necrotica e rendere possibile con la loro eliminazione, la digestione e la eliminazione anche dei corpi bacillari. All'insufficiente azione degli enzimi, che normalmente si trovano nelle varie razze e nei vari animali, si può attribuire lo svolgersi del processo necrobottico e la formazione del tubercolo. Di qui appare quanto siano logici quegli sforzi terapeutici che mirano ad aumentare il potere lipolitico naturale conferendo all'organismo uno stato di difesa quale si trova nelle razze animali (Galleria mellonella, ecc.) e negli individui refrattari al processo tubercolare; oppure ad introdurre un enzima lipolitico capace di scomporre le sostanze grasse dei bt. già penetrati nell'organismo, facendo sì che questo enzima si trovi in ambiente che possibilmente si avvicini a quello in cui naturalmente esplica la sua azione (azione della luce, dell'aria, dell'alimentazione soprattutto a base di grassi).

V.

RICERCHE PERSONALI.

Le applicazioni terapeutiche degli enzimi lipolitici riposano su tre concetti fondamentali:

a) le sindromi di deperimento e di magrezza esprimono un « deficit » di fermenti lipolitici, in particolare dell'esterasi epatica;

b) l'insufficienza epatica procede parallelamente e attesta un « deficit » della funzione endocrina enzimatica del fegato;

c) l'immunità antitubercolare consiste nell'immunità cellulare ed è legata al potere digestivo e litico della capsula adipo-cerosa del bacillo tubercolare che i succhi e gli organi posseggono grazie all'azione enzimatica.

E pertanto abbiamo rivolve le nostre ricerche su tre gruppi di infermi:

1) deperimenti organici e magrezze costituzionali od acquisite;

2) stati vari di insufficienza epatica;

3) forme di tubercolosi polmonare iniziale o di tipo fibrinoso (1).

È noto che durante la vita questi fermenti si trovano attivi nelle cellule epatiche, mentre dopo la morte la loro azione si va rapidamente attenuando fino a scomparire del tutto.

Una prima confusione va evitata tra i comuni « estratti epatici », che si trovano in commercio, e l'*eparenzima* o *enzima lipolitico* che, estratto dal fegato, può estrarsi con gli stessi metodi anche da altri organi (rene, polmone, ecc.). Gli estratti epatici, infatti, conten-

gono gli elementi nutritivi propri del fegato e la loro azione si esplica in via armonica, in quanto questi principi alimentari e armonici sono necessari per la costituzione della molecola emoglobinica e quindi esplicano un'azione curativa delle anemie. L'enzima invece rappresenta qualche cosa di vitale che permette l'utilizzazione degli alimenti introdotti, perchè, contenuto nel fegato, come in altri organi, va estratto e conservato con alcuni accorgimenti di tecnica, affinché non si deteriorino e muoiono, in guisa che il preparato manchi dell'azione enzimatica.

Gli organi più ricchi di enzimi lipolitici sono il fegato, il polmone, la milza, il rene, ma il fegato è l'organo che più si presta per l'estrazione degli enzimi, per la sua alta importanza nel ricambio delle sostanze grasse. Una terapia di enzimi è possibile però qualora questi vengano estratti dai vari organi con adatta tecnica e abbiano questi tre requisiti: non essere tossici, essere sterili, essere capaci di dimostrare una specifica azione enzimatica in vitro ed effetti analoghi se inoculati nell'animale. E quanto si riscontra in sommo grado nell'*eparenzima*.

La loro somministrazione, sia per via orale che parenterale, non dà luogo ad inconvenienti di sorta: nessuna intolleranza si verifica da parte di infermi anche dispeptici, come sono tutti quelli sui quali abbiamo compiute le nostre ricerche; massima tollerabilità delle iniezioni intra-muscolari.

1. Stati di deperimento organico e di magrezza costituzionali ed acquisite.

Questo gruppo di stati morbosi o pre-morbosi meritano la maggiore attenzione da parte del pratico non solo per la esatta definizione nosografica, ma per i provvedimenti di ordine terapeutico. Senza entrare più nella questione circa l'esistenza di una sindrome pre-tubercolare, che marca le frontiere della malattia, è incontestabile che esistono una quantità di stati che sono al limite tra la salute e la malattia, in cui il sintoma dominante è la magrezza e il deperimento organico, non secondario a cause tossiche o infettive, non legato a strapazzi o a cause debilitanti di vario genere. Sono condizioni per lo più costituzionali, appannaggio del biotipo astenico, sia con le note dell'abito longilineo che del brevilineo, e si accompagnano all'ipocalcemia e all'ipocolesterinemia, attributi di quell'ipomesenchimosi costituzionale, di cui parla Pende. Caratteri peculiari di questo biotipo sono dal lato morale il « deficit » della lipasi sanguigna e il « deficit » degli anticorpi, e dal lato endocrino-vegetativo segni di ipofunzione del gruppo ormonico-pelvico (ghiandole sessuali, surrene, pancreas) e delle paratiroidi e di iperfunzione del gruppo ormonico cervico-toracico (tiroide, timo, ipofisi), squilibrio endocrino che si traduce con lo stato di debolezza irritabile, diminuzione della forza muscolare, nervosa e genitale, ipereccitabilità vagale, labilità vasomotoria. In tutti questi individui, frequenti soprattutto in quella larga ca-

(1) Ci siamo serviti degli enzimi attivi del fegato che i Laboratori Russi sono riusciti a estrarre e a conservare in sospensione idro-glicerica col nome di *eparenzima*.

tegoria di soggetti che varcano la pubertà e sono travagliati dalle turbe, molteplici e misconosciute, della crescita, la magrezza è in rapporto con la deficiente assimilazione da una parte e con l'esagerazione funzionale del gruppo ormonico tiro-timo-ipofisario e con l'ipotonia del simpatico dall'altra. L'insufficienza e la meiorpragia epatica è appannaggio di numerosi soggetti di questo biotipo, di quelli cioè che hanno note di lungi-tipia: è l'anepatia il fulcro di importanti disordini inter-ormonici. Ognun vede come da queste condizioni facile sia il passaggio alle forme tubercolari e alle malattie infettive in genere, per la facile tendenza alle congestioni infiammatorie ed essudative che caratterizza la malattia tubercolare del polmone.

Orbene, è noto che questa categoria di soggetti mette a dura prova la pazienza e la sagacia del medico, ribelli come sono a giovare delle cure alimentari, igieniche, medicamentose e climatiche: la magrezza si accentua, il deperimento si fa più evidente e con esso l'astenia, l'anemia, l'anoressia, il decadimento di tutte le funzioni vegetative, ciò che autorizza un pronostico severo.

In tutti questi casi noi ci siamo giovati con effetti brillanti dell'enzimo-terapia per via orale o intramuscolare; dopo 15-20 giorni di cura è cominciato l'aumento dell'appetito, il miglioramento delle forze, l'aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina, l'aumento del peso.

Ci dispensiamo dal riferire la solita casistica clinica, limitandoci ad esporre, nella tabella annessa, i risultati delle nostre osservazioni.

Citerò per tutti il caso di una ragazza di 18 anni che ha una sorella ricoverata in Sanatorio per una forma di ulcero-caseosi e la madre portatrice di una vecchia infiltrazione apicale, ormai sclerotica: da circa un anno deperiva continuamente, le masse muscolari si erano assottigliate in maniera tale che non solo era sparita la plastica armonia delle curve, ma si delineavano in più punti lo scheletro e gli attacchi dei legamenti: appetito scarso, astenia, oligoemia notevole. Peso kg. 38. Eritrociti 3.550.000. Hb. 56. Val. glob. 0,78. Leucociti 5000. Tutte le cure essendo riuscite vane, compreso il cambiamento d'aria, inizia il trattamento con una prima serie di 10 iniezioni di eparenzima: non tardano a verificarsi la ripresa dell'appetito, il miglioramento dell'ematosi, la cessazione dell'astenia. Dopo 1 mese di cura i risultati furono questi: Peso kg. 40. Eritrociti 4.400.000. Hb. 55. Val. glob. 0,62. Leucociti 5500.

Continuata la cura per via orale, il miglioramento si è mantenuto, il peso è aumentato progressivamente e l'organismo ha riacquisito il suo « en-bon-point ».

In altri casi, in cui le condizioni non erano così gravi, ma si trattava di stati di magrezza post-infettivi, a seguito di malattie lunghe ed esaurienti, di emorragie, di interventi operatori, i risultati dal trattamento enzimatico furono anche più rapidi e cospicui. Soprattutto evi-

denti sembrarono a noi quei miglioramenti che si potevano ricollegare alle migliorate condizioni del fegato.

E mestieri avvertire che tutti i nostri infermi sono stati tenuti allo stesso regime dietetico e, per alcuni degenti in clinica o in Sanatorio, anche alle stesse condizioni di vita e di ambienti. L'eloquenza delle cifre è tale che ci dispensa da molti commenti, soprattutto se si tien conto della brevità del periodo d'osservazione.

2. Insufficienza e affezioni varie del fegato.

Il concetto moderno della funzione endocrina del fegato, organo sintetico e complesso, legato ad una quantità di funzioni e di interazioni funzionali, suffraga largamente l'introduzione dell'esterasi nella terapia di tutta una serie di disordini di tipo ormo-metabolico.

Nella sindrome itterica da disfunzione epatica, cioè da epatite tossica o infettiva, non da occlusione acuta o cronica calcolotica o di altra natura, la esterasi è capace di concorrere allo svelenamento della cellula epatica, riattivando la funzione lipolitica.

In svariate affezioni morbose che colpiscono il fegato, sia pure lasciando integra la biligenesi e la secrezione della bile, in tutti gli stati di insufficienza funzionale del fegato, di meiorpragia e di incapacità allo sforzo, soprattutto legati a quello stato costituzionale che si identifica con la 3ª combinazione morfologica del De Giovanni e in cui i processi del ricambio son torpidi e pigri e l'organismo è un deposito di materia fredda e inerte: l'esterasi riattivando la funzione lipolitica, regolarizza le correlazioni inter-ormoniche e mostra come i rapporti complessi, e non interamente chiariti, attraverso i quali si hanno le prove della meravigliosa unità biologica e funzionale della cellula epatica, siano solidalmente congiunti.

Ma dove una medicazione epatica razionale occorreva era nel grosso capitolo delle epatiti croniche che degradano verso il campo senza rimedi e senza speranze delle cirrosi. Sia che si tratti di fegato dispeptico o di dispepsia epatica, conforme alle idee degli antichi autori (Hanot, Graves, Grocco), sia che ci si trovi in presenza di una vera e irreparabile cirrosi epatica, come il Grocco, il Cardarelli e il Castellino avevano da tempo ammesso, assegnando ai principi irritanti di genesi e di provenienza gastro-intestinale, potere cirrogeno, insieme all'alcoolismo, alla sifilide e alla malaria; la esterasi rappresenta il medicamento di elezione, maneggevole e prezioso, purchè non si tratti di infermi giunti in gravi condizioni e privi di risorse da parte della cellula epatica.

Risultati sorprendenti abbiamo visto in casi di cirrosi epatica con edemi, marezamento venoso, ascite, urine crocece e cariche di pigmenti biliari, insufficienza marcata del fegato (galattosuria, rosa bengala, ecc.). Dopo poche iniezioni si inizia una diuresi abbondante, 2 litri-2 litri e mezzo, gli edemi diminuiscono e spariscono, l'addome diventa meno tumido, l'ascite si riduce e poi sparisce del tutto, la funzio-

nalità epatica si ripiglia. Naturalmente non si tratta di guarigione delle cirrosi epatiche, ma di risultati tanto più interessanti quanto più si tratta di infermi ai quali poco o nulla si può fare, quando abbiano esperiti i soliti diuretici, mercuriali o non, e le solite diete, aclorurate e povere di acqua. A noi sembra che il trattamento con la lipasi epatica colmi una lacuna e migliori il piccolo bagaglio terapeutico di cui disponiamo e renda meno fosco il panorama della grave malattia.

3. Infiltrazioni tubercolari e tubercolosi fibrose.

Date le disillusioni di cui è causa la terapia di cui attualmente disponiamo nella tubercolosi polmonare, in genere ci siamo limitati a trattare con gli enzimi lipolitici solo forme iniziali, infiltrazioni e fibrosi, lievemente febbrili o con punte febbrili saltuarie, senza spingerci alle forme invecchiate, a decorso ormai datante da tempo, essudative e ulcero-caseose, miliari o fortemente febbrili, indici sempre di bacilleemia cospicua. Quanto allo stato generale, esso nei casi da noi trattati era piuttosto scadente, con dimagrimento accentuato, oligoemia, astenia, anoressia, espettorazione quasi sempre bacillifera. Quello che colpì subito la nostra osservazione fu il fatto che infermi anoressici da tempo o con disturbi notevoli dell'assimilazione, tali che ad onta del riposo, del regime, della vittitazione, della cura sanatoriale, non utilizzavano alcuna alimentazione, per copiosa che fosse, soprattutto i grassi, anzi talora con ripugnanza per i grassi, dopo poche iniezioni di eparenzima poterono cominciare a beneficiare di una alimentazione più larga e soprattutto dell'uso dei grassi, la cui importanza per il tubercolotico è incontestabile.

Miglioramento dello stato generale e del peso, cessazione dell'astenia, euforia, diminuzione e poi scomparsa della febbre; a tutto questo si accompagna spessissimo, dopo qualche mese di cura, la scomparsa dei bacilli dall'espettorato. Risultati da riferire però con prudenza e da accogliere con riserbo, soprattutto in argomento così delicato: ma se noi potessimo disporre col trattamento enzimatico di un rimedio sicuro sul metabolismo e sulla migliore utilizzazione del grasso, ottenendo solo un po' di bilancio tra le perdite e le entrate, frenando la fuga della materia che è appannaggio del tubercolotico, se noi potessimo solo ottenere un po' di appetito di più e una alimentazione più larga e tollerata, soprattutto a base di grassi, senza danneggiare l'apparato digerente, cronicamente dispeptico, avremmo fatto un progresso nella terapia della tubercolosi polmonare.

VI.

CONCLUSIONI.

I risultati terapeutici, numerosi e costanti, ottenuti mediante il trattamento di svariate forme morbose con gli enzimi lipolitici rappresentano la dimostrazione pratica del postulato

scientifico che tali enzimi hanno una funzione importantissima nell'accumulo della riserva di grassi e quindi nella nutrizione, e che un « deficit » di essi è alla base della magrezza costituzionale o acquisita.

Inoltre, la lipasi epatica o esterasi fa parte di quel « quid » ormonico che il fegato produce e che noi conosciamo solo in parte; e pertanto è giustificata la sua introduzione nella cura di numerosi stati d'insufficienza e di meliopraxia epatica, mentre risultati brillanti si registrano nella cura delle cirrosi epatiche con ascite.

Infine, il concetto che l'immunità antitubercolare è una immunità cellulare raggiunta attraverso il potere digestivo e litico dei fermenti, capaci di attaccare il guscio cero-adiposo del bacillo di Koch, autorizza la terapia enzimatica nella tubercolosi polmonare, anche perchè consente il miglioramento dell'appetito, l'utilizzazione dei grassi e l'equilibrio interormonico del fegato, attività sempre deficiente del tubercolotico e nel candidato alla tubercolosi. E pertanto, sulla scorta delle osservazioni cliniche esperite, questo tipo di terapia merita un posto nel patrimonio di cui attualmente disponiamo per riscattare il terreno organico dal grave morbo.

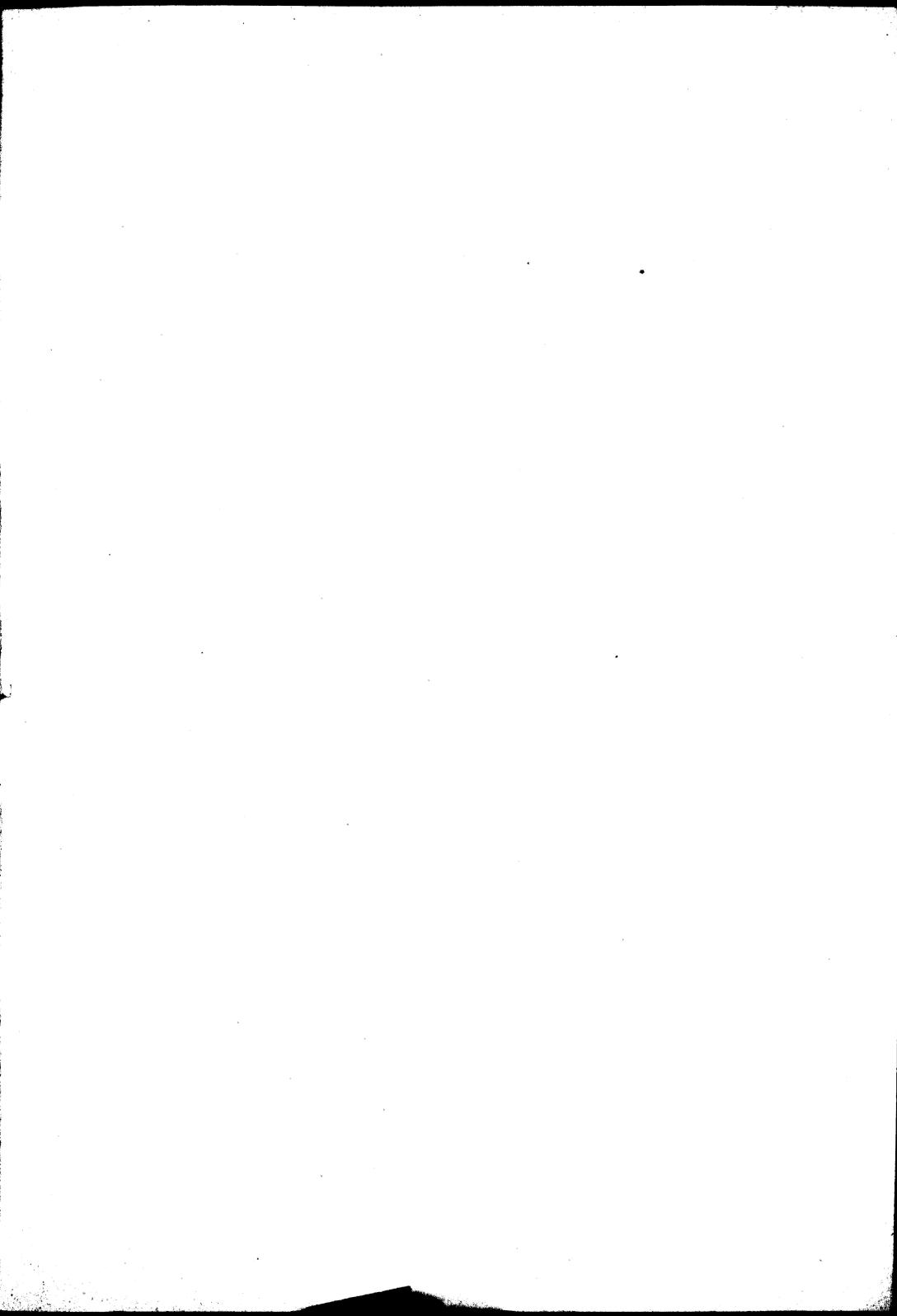
RIASSUNTO.

Dopo un largo esame critico della più autorevole letteratura sulla attività dei fermenti intracellulari, viene messa in evidenza l'importanza oggi accordata ai fermenti lipolitici nel ricambio dei grassi, nell'insufficienza endocrina ed esocrina del fegato e nell'immunità cellulare contro il b. di Koch. Dopo aver considerato il fegato come glandola endocrina anche nei riguardi della sua lipasi o esterasi, vien riferita una serie di ricerche cliniche su un triplice ordine di affezioni, nelle quali l'enzimoterapia epatica è formalmente indicata: stati di magrezza costituzionale e acquisita, insufficienza endocrina del fegato, stati di tubercolosi polmonare iniziali e fibrosi; e si viene alla conclusione che l'enzimoterapia epatica merita titolo e grado di terapia della personalità individuale o del terreno organico.

BIBLIOGRAFIA.

1. SPALLANZANI. *Le opere pubblicate sotto gli auspici della R. Accademia d'Italia.*
2. HALDANE e STERN. *Allgemeine Chemie der Enzyme.* Stein-Kpoff, Dresden und Leipzig, 1932.
3. BAYLISS. *The nature of Enzyme Action.* Longmans, Green, London, 1925.
4. V. EULER. *Chemie der Enzyme.* Bergmann, München, 1928.
5. RONDONI. *Elementi di Biochimica.* U.T.E.T., Torino, 1933.
6. *Review of Biochemistry.* Stanford University Press., 1934.
7. COLIN. *Les diastases.* Doin, Paris, 1931.
8. OPPENHEIMER. *Lehrbuch der Enzyme.* Georg Thieme, Leipzig, 1927.
9. PRATOLOGO. *Annali del Laboratorio di ricerche sulle fermentazioni «Lazzaro Spallanzani»*, 1933.
10. ARBERGHEIDEN. *Fermentforschung.* Band X, 1928.

11. WILLSTÄTTER. *Untersuchungen über Enzyme*. Springer, Berlin, 1928.
12. N. FIESSINGER, M. ALBEAUX-FERNET et A. GAJDOS. *Contribution à l'étude des lipases du serum*. Annales de Médecine, t. 34, n. 2, 1933.
13. A. GAJDOS. *Les lipases sériques en pathologie*. Paris, 1934, éditeurs Vigot Frères.
14. H. SOBOTKA et D. CLICK. *Studies on the mechanism of lipolytic enzyme actions*. Journ. of biol. Chemistry, 1934, t. 105, p. 199.
15. LOEWENHART. Journ. of biol. Chemistry, 1906, 7, t. 2, p. 427.
16. R. WILLSTÄTTER et F. MEMMEN. *Vergleich von Leberesterase mit Pancreaslipase*. Zeitsch. f. physiol. Chem., 1924, t. 138, p. 216.
17. H. H. R. WEBER et G. G. KING. *Specificity and inhibition characteristics of liver esterase and pancreas lipase*. Journ. of biol. Chemistry, 1935, n. 1, p. 131.
18. M. HANRIOT. *Sur la non-identité des lipases d'origine différente*. C. R. d. s. de Soc. Biol., séance 30-1-1897, p. 124.
19. M. ARTHUS. *Sur la monobutyrinase du sang*. Journ. de physiol. et de path. gén., 1902, p. 56.
20. A. CLERC. *Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin*. Thèse de doctorat, Paris, 1902.
21. P. ROSA et R. PAVLOVIC. *Ueber die Wirkung des Chinsins und Atoxyls auf Leberlipase*. Biochem. Zschr., t. 130, p. 225, 1922.
22. H. D. DAKIN. *The fractional hydrolysis of optically inactive esters by lipase*. Journ. of Phys., t. 30, p. 199, 1905.
23. P. ROSA. *Zur stereometrischen Spezifität der Lipasen*. Biochem. Zschr., t. 181, p. 49, 1927.
24. H. KRAUT et H. RUBENBAUER. *Ueber Leberesterase*. Zschr. f. physiol. Chem., t. 173, p. 103, 1928.
25. M. M. GRUZIEWSKA et G. ROUSSET. *L'activité de la lipase sérique en fonction du temps*. Ann. de physiol. et de physiochim. biol., t. 9, p. 369, 1933.
26. CLICK et KING. *The proteine nature of Enzymes*. Journ. of Amer. Chem. Soc., t. 55, 2445, 1933.
27. P. ROSA et H. PETOV. *Untersuchungen über die Giftempfindlichkeit von Lipasen verschiedener Herkunft*. Biochem. Zschr., t. 146, p. 144, 1924.
28. K. GYOTOKU et S. TERASHIMA. *Die Lipase und Eiwisskörper*. Biochem. Zschr., t. 217, p. 292, 1930.
29. T. BARA. *Mitteil. d. Med. Ges. zu Tokio*. Cité par GYOTOKU et TERASHIMA (17).
30. H. SOBOTKA et D. CLICK. *Lipolytic enzymes*. Journ. of biol. Chemistry, t. 105, p. 199, 1934.
31. R. WILLSTÄTTER. *Probleme und Methoden der Enzymforschung*. Die Naturwissensch., t. 15, p. 585, 1927.
32. H. KRAUT et W. V. PANTSCHENKO-JURIEWICZ. *Ueber Struktur und Eigenschaften der Esterasen*. Zschr. f. physiol. Chem., 1934, t. 275, p. 114.
33. J. PERRIN. *Mécanisme de l'électrisation de contact et solutions colloïdales*. Journ. de Chimie phys., 1905, t. 3, p. 50.
34. A. P. MATHIEWS et T. H. GLENN. *The composition of invertase*. Journ. of biol. Chemistry, 1911, t. 9, p. 29.
35. B. STANLEY PLATT et E. R. DAWSON. *Factors influencing the action of pancreatic lipase*. Biochem. Journ., 1922, t. 19, p. 860.
36. N. FIESSINGER, M. ALBEAUX-FERNET, A. GAJDOS. *De l'influence de la pancréaectomie sur la concentration du sang en lipase chez le chien*. C. R. d. S. de la Soc. Biol., 11, 11, 1933.
37. N. FIESSINGER et A. GAJDOS. *Les lipases sanguines au cours des cirrhoses du foie*. Arch. d. mal. du foie, de la rate et du pancréas, 1934, p. 317-330.
38. Id., Id. *Influence des injections de lipase hépatique sur le taux de la lipase sérique*. Le Sang, 1935, n. 3, p. 319.
39. J. BAUER et L. FEIL. *Ueber Sturz der Serumlipase durch Thyrozin und dessen Hemmung*. Wien. Med. Woch., n. 21, 1934.
40. HESS. Journ. of biol. Chemistry, t. 10, p. 38, 1911.
41. J. BALO et E. BACH. *Der Einfluss intracaveineuse verabreichter Pancreas-Lipase auf den Blutlipasespiegel*. Zschr. f. exp. Med., t. 75, p. 583, 1931.
42. NITZESCU et BENETATO. *Sur la formation d'antilipase*. C. R. d. s. Soc. Biol., t. 111, p. 341, 1932.
43. T. OLIARO et J. ADLER. *Ueber den Einfluss parenteral zugeführter Lipase auf den Lipasegehalt des Blutes Kaninchen*. Zschr. f. exp. Med., t. 91, p. 362, 1933.
44. N. FIESSINGER et A. GAJDOS. *Les injections de lipase hépatique dans le traitement des cirrhoses avec ascite*. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux, s. du 12 juillet 1935.
45. GHIRON M. *Sul potere lipolitico del fegato di maiale normale e tubercoloso*. Estratto dagli Annali di chimica applicata, vol. 23, fasc. 10. Roma, Via Quattro Novembre 154, 1933-XI. Id. *Studien über die fettsplappenden Eigenschaften der Leber normaler und tuberkulöser Schweine*. Fermentforschung, Bd. 14, Hft. 2, 1934.
46. NEBRIGAILOFF. *Sur l'immunité de Galleria mell. vis-à-vis des bacilles tuberculeux*. Thèse russe, Charkoff, 1909.
47. FIESSINGER. *Les ferments des leucocytes*. Masson, édit., 1923; *Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire*. Rev. de la Tuberculose, t. 7, 1910.
48. DUBLET. *L'extrait de la chenille de la mite d'abeille pour la guérison de la tuberculose*. C. R. Soc. Biol., 1921, p. 381.
49. HOLLANDE. *La digestion des bacilles tuberculeux par les leucocytes du sang des chenilles*. Arch. Zool. Expér., t. 70, 7930, p. 231.
50. BRON. *Etude de l'immunité des chenilles de Galleria mell. envers les différents types de bacilles tuberculeux*. Ann. Institut Pasteur, t. 53, 1934, p. 404; C. R. de l'Ac. des Sc., t. 123, 1932.
51. KOCH. *Die Aetiologie der Tuberkulose*. Mittheil aus dem K. Gesundheitsamte, t. 2, 1884.
52. E. METCHNIKOFF. *Ueber die phagoc. Rolle der Tuberkulriesenzelle*. Virchows Arch., L. 113.
53. S. METALNIKOV. *Contribution à l'étude de l'immunité contre l'infection tuberculeuse*. 2^e mémoire. Arch. Sc. Biol. St. Petersbourg, L. 13, 1907.
54. PISNATCHEVSKY. Thèse russe, 1914.
55. GRINJEW. Arch. des Sc. Biol., t. 17, St.-Petersbourg, 1910.
56. N. KOTCHNEV. Biochem. Zeitschr., t. 5, 1910.
57. MEM OR. Do Instituto Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, 1909.
58. N. FIESSINGER et P. L. MAHLE. C. R. Soc. Biol. Paris, Juillet 1909.



"IL POLICLINICO"

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE
fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante
diretto dai proff. CESARE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

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

LA SEZIONE PRATICA che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono redatte da studiosi specializzati.

Non trascura di tenere informati i lettori sulle scoperte ed applicazioni nuove, sui rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, sui nuovi strumenti, ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formole.

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

Contiene accurate recensioni dei libri editi recentemente in Italia e fuori.

Fa posto alla legislazione e alla politica sanitaria e alle disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, nonché ad una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Prospetta i problemi d'interesse corporativistico e professionale e tutela efficacemente la classe medica.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Cronaca varia, dell'Italia e dell'Estero.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al « Policlino » per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

ALTRE SEZIONI DEL POLICLINICO 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 più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI		Italia	Estero
Singoli:			
1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 58.80	L. 100	
1-a) Alla sola sezione medica (mensile)	» 50 —	» 60	
1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	» 50 —	» 60	
Cumulativi			
2) Alle due sezioni (pratica e medica)	» 100 —	» 150	
3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	» 100 —	» 150	
4) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)	» 125 —	» 180	

Il Policlino si pubblica sei volte il mese. La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine ed oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi. La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32-36-40 pagine, oltre la copertina.

Un numero della sezione medica o chirurgica L. 6; della pratica L. 3.50.

Il pagamento dell'abbonamento eseguito contro Assegno o Tratta Postale comporta L. 5 d'aumento

Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° gennaio di ogni anno

L'abbonamento è impegnativo per tutto l'anno, ma può essere pagato in due rate semestrali anticipate.

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'Editore del « Policlino », LUIGI POZZI
Uffici di Redazione e Amministrazione: Via Salaria, 14 — Roma (Telefono 42-300)

