

51
DOTT. ANTONINO PAIS
(Roma)

**La profonda divergenza teoretica fra la
concezione delle leucocitolisine e del
radio-eccitamento. Le pratiche con-
seguenze che ne derivano.**



Estratto dagli Atti del IV Congresso Italiano di Radiologia Medica

MODENA
Casa Editrice Cav. Uff. Umberto Orlandini
1922

81
B
46

DOTT. ANTONINO PAIS
(Roma)

**La profonda divergenza teoretica fra la
concezione delle leucocitolisine e del
radio=eccitamento. Le pratiche con-
seguenze che ne derivano.**



Estratto dagli Atti del IV Congresso Italiano di Radiologia Medica

MODENA
Casa Editrice Cav. Off. Umberto Orlandini
1922

Dott. ANTONINO PAIS

(Roma)

La profonda divergenza teoretica fra la concezione delle leucocitolisine e del radio-eccitamento. Le pratiche conseguenze che ne derivano.

Non vi è forse branca della medicina dove i raggi X non siano stati esperimentati e non sia stata tentata la loro azione distruttrice.

Sorprenderebbe che questa energia dotata di un potere così elevato nel distruggere le cellule viventi non fosse stata diretta anche contro le malattie infettive e principalmente a distruggere gli elementi estranei provocatori dell'infezione.

La storia di questi tentativi è in verità assai breve e poco fortunata.

La ragione è la seguente: I raggi X, attivissimi verso le cellule animali, allorché esse si trovano in speciali attitudini funzionali e specialmente durante la cariocinesi, esercitano sui microrganismi un'azione debolissima. Occorrerebbero per sterilizzare l'organismo dosi di raggi così elevate da uccidere prima l'animale portatore dell'infezione. Le dosi sperimentalmente usate contro i germi in vitro si riferiscono a quantità di energia veramente enorme, molto lontano da quella terapeutica.

Un esempio dimostrativo, anzi il più evidente di questa mia affermazione è dato dagli esperimenti fatti saltuariamente in questi ultimi dieci anni sulla malaria.

Il Prof. Maragliano fu il primo ad sperimentare l'azione dei raggi X in questa infezione partendo dal principio *dell'innegabile azione dei raggi X verso molti microrganismi e specialmente verso quelli dotati di grandissima vitalità.*

Quando l'egregio studioso intraprese quelle ricerche siffatta asserzione poteva non contraddire alle cognizioni attuali della scienza. Solo più tardi fu provata l'inefficacia dei raggi X sui parassiti. Sicché questi tentativi di radioterapia sterilizzante furono abbandonati, poichè i fugaci benefici che talvolta in un primo momento si ebbero a notare, furono ben presto sorpassati ed annullati dall'aggravarsi delle forme infettive, in tal modo anzi da far ritenere che i raggi X fossero nelle forme infettive piuttosto di nocimento che di ausilio terapeutico.

La ragione di questo aggravamento delle malattie infettive sotto l'azione dell'energia radiante apparirà chiara, sia detto incidentalmente, quando verremo a considerare le diverse azioni radioeccitanti e radiodistruttive.

Mi si consenta qui di ricordare in precedenza come il tessuto sanguigno sia sensibilissimo ai raggi X ed in tal modo da essere alterato anche a dosi piccolissime, come l'azione distruttrice dei raggi X negli elementi bianchi del sangue costituisca anzi uno dei fenomeni più caratteristici del potere distruttore dei raggi X.

Le profonde distruzioni, le devastazioni prodotte da questa energia nel tessuto sanguigno dovevano per conseguenza determinare una profonda depressione nei poteri di resistenza dell'organismo. Ma siffatto concetto non apparve agli esperimentatori, i quali ritennero invece che i fenomeni di transitorio miglioramento notati saltuariamente fossero da attribuirsi, non all'agente fisico impiegato, ma da considerarsi come accidentali e da riferirsi a indipendenti reazioni dell'organismo.

* * *

Ma perchè mai i raggi non furono impiegati ad esaltare il potere di resistenza dell'organismo invece che a distruggere i parassiti che si mostravano resistenti all'azione dissolutrice?

Perchè approfittando della sensibilità degli organi linfatici non si pensò di esaltarne invece il potere e quindi le funzioni direttamente legate alle reazioni immunitarie all'organismo, adoperando dosi ancora più piccole? Perchè invece di provocare leucopenia, distruzione della milza ed alterazione del midollo delle ossa non si pensò di aumentare, invece, con radiazioni più moderate i poteri formativi di questi elementi, i quali, per unanime consenso hanno una così grande importanza nella lotta contro le infezioni?

Chi non è profondamente esperto in radiobiologia e radioterapia potrebbe legittimamente fare le sue più alte meraviglie che un'idea così semplice non sia sorta e non sia stata applicata.

Ma in realtà chiunque viva nella vita quotidiana dei laboratori radioterapici, chiunque abbia di questa scienza, di questa arte anche una conoscenza superficiale non oserà formulare un simile giudizio.

I raggi X, il radium, tutte le sostanze radioattive, l'energia radiante in breve, esercitano sulla cellula vivente un'azione distruttrice così grande da indurre i fisiologi ed i terapisti a ritenere che di una vera e propria *azione eccitatrice normale e costante* non possa parlarsi. La quale energia radiante anzi ha un'azione così altamente nociva, specialmente sul tessuto sanguigno, da far ritenere che occupi la zona *abiotica* delle radiazioni, la zona cioè mortale, in confronto ad altre radiazioni contenute nella gamma luminosa, le quali invece esercitano sulle stesse cellule un'azione eccitatrice benefica o *eubiotica*.

Tutta la radioterapia si riassume in questa parola: *distruggere*. La fisiologia ha confermati questi concetti del terapeuta dimostrando che un'azione eccitatrice

con i raggi X vera e propria, che un'azione eccitatrice normale non si ha che nelle piante, ma come nelle cellule animali, salvo eccezioni rarissime i raggi X provochino alterazioni a carattere necrobiotico o fenomeni di eccitamento che assumono un carattere patologico, e che sono ad ogni modo fugacissimi e *sorpassati dalle sopravvenienti alterazioni distruttive*.

L'eccitamento dei tessuti animali costituisce secondo il giudizio dominante quasi un fenomeno astratto, e più supposto che reale, sorpassato in pratica dalle profonde alterazioni che seguono ai transitori fenomeni di esaltamento funzionale.

Un paragone molto illustrativo sui concetti di biologia radica dominanti può essere dato dalla luce.

Le radiazioni luminose, si dice, occupano la zona eubiotica, cioè favorevole alla vita, mentre, come vedemmo, l'energia radiante occupa la zona abiotica, cioè dove la vita manca. Tuttavia le radiazioni luminose possono uccidere le cellule invece di esaltarne la vitalità, possono varcare la soglia della zona abiotica o mortale.

Ma chi perciò oserebbe ascrivere la luce fra gli elementi che nuocciono alla vita e chi al contrario, sulla base di qualche raro e fugace fenomeno di esaltamento, oserebbe mai affermare che l'energia radiante può considerarsi come un elemento rattivatore della cellula che invece colpisce, che distrugge, che dissolve, secondo un espressivo paragone, come il fuoco dissolve la cera? Forse avrebbe potuto concepire una così strana idea il radioterapista che con tutti i suoi sforzi mira all'annientamento delle cellule cancerigne, e dei fibromi? O il fisiologo che adottando la stessa tecnica del terapista sperimentalmente induce sull'animale alterazioni che confermano la concezione terapeutica?

Tale è la ragione che ha distolto gli sperimentatori ed i terapeuti dal proposito di indurre nell'organismo fenomeni reattivi favorevoli alla risoluzione delle malattie infettive, mentre per ogni pur lieve irradiazione il sangue degli irradiati confermava in modo concorde questa nefasta azione distruttrice che nessuna tecnica e nessun tentativo avevano potuto modificare.

*
* *

I due soli tentativi di influire sul decorso delle malattie infettive non già distruggendo i microrganismi patogeni, ma cercando di influire su questi in via indiretta per mezzo di una diretta azione sugli organi a cui è demandata la reazione contro le infezioni, sono quelli del Manoukhine del 1912 ed i miei studi del 1917.

Manoukhine sperimentò in quell'anno e nei successivi su un caso di polmonite, di tubercolosi polmonare, di porpora emorragica.

Nel 1917 io sperimentavo su 200 casi di malaria e successivamente su varie altre malattie infettive.

È qui necessario, tralasciando per un momento la pura questione scientifica, brevemente, ma con precisione, trattare la questione di priorità, sebbene essa,

come si vedrà in seguito, abbia una ben piccola ragione di sussistere, poichè le basi scientifiche su cui poggiano la concezione di Manoukhine e la mia differiscono così profondamente da non aver nessun rapporto fra loro. Ad ogni modo è necessario che io vi illustri questo dato di fatto incontrovertibile.

Iniziai le mie esperienze a Venezia, ove in qualità di ufficiale io mi trovavo nel 1917, reduce dei servizi prestati nei reggimenti nel Medio Isonzo. Inviato a Venezia, per ragioni di salute, potei dedicarmi agli studi prediletti di fisiologia degli stimoli iniziati nell'Istituto di Fisiologia di Roma sotto la guida del Grande Maestro Luciani e successivamente sotto la guida di un altro grande fisiologo: Adolfo Montuori.

Gli sporadici esperimenti del Manoukhine erano allora da tutti ignorati. Nessuno dei più illustri clinici che a Venezia mi confortavano nel mio lavoro, ne aveva sentore. E ciò ben si comprende quando si consideri come quelle prime ricerche del medico Russo rimanessero non solo isolate ed obliate, ma confutate, ma contraddette sperimentalmente da quei pochi studiosi che subito dopo avevano tentata la riprova.

I pochi esperimenti di Manoukhine costituivano una curiosità scientifica nota a pochi.

Solo nel 1919, due anni dopo, ebbi modo di conoscere i suaccennati studi da un rapporto del Prof. Serena, che rintracciai nel Giornale di Chirurgia e Medicina.

Le mie ricerche furono dunque assolutamente indipendenti da quelli del M. Esse si svolsero a Venezia, ristretta da una insuperabile barriera di guerra, dove le biblioteche erano chiuse. A Venezia in quegli anni rimasi così strettamente legato al servizio militare da dovere persino rinunciare ai miei turni di licenza invernale. Dopo due anni ottenni di allontanarmi con una missione militare solo una volta, per recarmi a Firenze a prelevarvi del virus rabido che appunto mi servi per queste stesse esperienze nella rabbia. Poi le implacabili porte del dovere mi chiusero sino alla fine della guerra a Venezia.

Quanto io affermo non corrisponde alla necessità di dimostrare una indipendenza delle mie ricerche da quelle del M. perchè, come si vedrà, *profonde, inconciliabili divergenze di principio e di tecnica, dividono le due concezioni*, ma perchè in argomento che diviene così vivo e palpitante è bene che tutti gli elementi siano conosciuti anche questi strettamente personali e morali.

Sia a Cesare ciò che è di Cesare.

*
* *

Quale è la teoria del Manoukhine?

Il Manoukhine parte dal presupposto che l'organismo attaccato da una malattia infettiva reagisca distruggendo gli elementi bianchi del sangue e mettendo in tal modo in circolo gli anticorpi che questi contengono e che costituiscono una potente difesa contro gli agenti infettivi.

L'A. fu spinto a formulare questa ipotesi, che serve di base al suo edificio immunitario dal fatto notissimo e bene accertato, che nella polmonite lobare la crisi benefica che segna il trionfo dell'organismo contro l'infezione è segnata da una evidente diminuzione dei leucociti nel sangue.

La teoria del M. è così riassunta dal Serena:

« Nell'organismo di un individuo, attaccato da una infezione, i globuli bianchi sono elaborati in una quantità superiore alla norma: nell'organismo si disgregano e grandi provviste di anticorpi sono così gettati nel plasma sanguigno e trascinati via in circolazione: gli anticorpi attenuano e distruggono gli agenti d'infezione ».

Il M. attribuisce questa distruzione leucocitaria ad uno speciale fermento che egli chiama *leucocitolisina*; la produzione di questo fermento spetterebbe alla milza, la cui stimolazione, per conseguenza, sarebbe atta a determinare una estesa distruzione leucocitaria e quindi un aumento dei poteri difensivi dell'organismo contro le malattie infettive.

In opposizione, in antagonismo a questa funzione *leucocitolitica* della milza, l'organismo avrebbe una funzione antagonista *antileucocitolitica*, affidata al fegato. La stimolazione del fegato costituirebbe secondo l'A. un impedimento al disfacimento dei leucociti e quindi una diminuzione delle attività difensive dell'organismo.

Dice il Manoukhine: « Dopo che io riuscii a dimostrare che la funzione principale nella difesa dell'organismo contro diversi veleni ed infezioni appartiene alla *leucocitolisi*, era molto naturale di volere utilizzare questa funzione a scopo terapeutico provocandola in una maniera artificiale.

E ricorse infatti il M. a leggere stimolazioni della milza per mezzo dei raggi X « atteso che in tal modo, egli dice, si distruggono i leucociti e si riempie così il plasma sanguigno di diversi anticorpi e si stimola anche la produzione di globuli bianchi che alla loro volta si distruggeranno nel sangue ».

Gli esperimenti del M. confermarono, a suo dire, pienamente tale ipotesi. Le irradiazioni della milza negli infermi furono seguite da distruzione leucocitaria, da leucopenia e da caduta della febbre, da guarigione: le irradiazioni sul fegato da leucocitosi, aumento della temperatura, aggravamento dei sintomi morbosi.

I casi comunicati dal M. furono una polmonite, una tubere polmonare, una porpora emorragica, tutti irradiati alla milza con esito fortunato.

Tale nella sua grande semplicità è la teoria del medico russo, teoria che potrebbe essere riassunta nella seguente formula:

Le sostanze con le quali l'organismo combatte le malattie infettive sono racchiuse negli elementi bianchi e non sono utilizzate sino a che questi sono integri. È necessario il loro disfacimento perchè siano liberate e possano circolare nel sangue.

Questa liberazione degli anticorpi contenuti nei leucociti è affidata alla milza che secerne fermenti atti a distruggere i leucociti stessi cioè le *leucocitolisine*.

Ma l'organismo possiede anche una funzione antagonista antileucocitolitica affidata al fegato, la quale per conseguenza tutelando l'integrità dei leucociti impedisce, quando venga stimolata, l'utilizzazione degli anticorpi racchiusi nei leucociti e quindi nuoce all'organismo attaccato dalle malattie infettive.

L'irradiazione della milza, eccitando la produzione dei fermenti leucocitolitici ed inducendo leucopenia, giova all'organismo assalito dagli agenti patogeni; l'irradiazione del fegato induce al contrario la formazione di sostanze protettive dei leucociti e quindi leucocitosi e aggravamento dell'infezione.

Tale nella forma più obiettiva la teoria del Manoukhine che ho voluto affidare alle parole stesse dell'autore e di un suo ammiratore. Per mia parte ho tentato obiettivamente di metterne in rilievo l'intimo significato per renderne in seguito più facile l'esame e la critica.

Le esperienze del Manoukhine furono come ben si comprende controllate da diversi autori.

I risultati furono contraddittori.

Mentre il Serena confermò i risultati del medico russo, altri, come il Coleschi, il Zironi, il Fiorini, negarono invece alla teoria e agli esperimenti manoukhiniani ogni e qualunque valore teoretico e pratico.

La vantata azione curativa delle radiazioni provocatrici di fermenti leucocitolitici non fu in massima confermata.

Ma soprattutto, e ciò io voglio in via provvisoria mettere in evidenza, esaminando le relazioni degli sperimentatori si può riconoscere una grande volubilità di reazioni in queste rinnovate esperienze, una grande contraddizione nelle successive fasi del decorso infettivo, caratteristiche quasi di questa terapia Manoukhiniana, poichè si ripetono tanto negli esperimenti favorevoli quanto nei tentativi decisamente contrari.

È questo, ripeto, un fatto sul quale richiamo fin da ora l'attenzione del lettore.

* * *

Quali sono invece i concetti sui quali basa la mia concezione?

Contrariamente alle dominanti teorie radiobiologiche e radioterapiche i raggi X costituiscono secondo me uno stimolo benefico per la cellula vivente.

Nessuno stimolo conosciuto rappresenta anzi un eccitante della cellula così strettamente fisiologico.

Dove vediamo la morte cellulare colà questo stimolo fisiologico è stato spinto sino ai suoi estremi limiti. La natura essenziale degli stimoli radici si è di esaltare, non solo la funzione cariocinetica, ma tutte le funzioni della cellula che si ricollegano alla attività del nucleo. In altri termini i raggi X, l'energia radiante, agisce accelerando i poteri integrativi ed assimilativi della cellula.

Allorchè questo stimolo è molto energico e molto prolungato la cellula stimolata nelle sue funzioni di accrescimento diviene senescente e muore, la cellula in attività riproduttrice si esaurisce e diviene sterile, la cellula in attività secertrice esaurisce il suo meccanismo di secrezione.

Ma non è questo un processo patologico, un processo distruttivo nel senso che tutti oggi intendono: ma al contrario l'esaurimento di una funzione normalmente eccitata sino ai suoi estremi limiti. Tutte le energie della cellula che si raggruppano attorno alla funzionalità nucleare divengono più intense, si esauriscono più rapidamente.

Se la vita funzionale di una cellula abbia a mo' di ipotesi un breve spazio di un mese, l'eccitamento radico, esaltandone tutta la attività formativa ne abbrevia la vita ad un giorno. Ma la somma dei fenomeni di energia vitale espressa si equivale. La cellula vive in un giorno la vita di un mese. Muore rapidamente, ha vissuto nel suo attimo più breve tutte le attività che avrebbe con parsimonia esaurite in un più lungo periodo di tempo.

Il fenomeno biologico essenziale dello stimolo è però un fenomeno normale.

Solo negli estremi limiti dello stimolo l'energia radiante può veramente guastare la macchina cellulare e condurre alla morte violenta. Ma ciò avviene molto più raramente di quanto si pensi. Tutti gli altri fenomeni terapeutici che siamo abituati a considerare come distruttivi sono invece frutto di questa *maturazione fisiologica artificialmente provocata* a cui si associano indubbiamente *concomitanti stimoli radici meno fortemente risentiti dalle altre cellule* perchè meno radiosensibili, stimoli che conducono a processi formativi, riproduttivi, secretori *che indubbiamente entrano come parte essenziale nel meccanismo di guarigione.*

Questa concezione biologica che ho enunciata, sia pur brevemente già da qualche anno, getta tutta una viva luce sui fenomeni da irradiazioni, ed apre sconfinati campi di applicazioni terapeutiche ed igieniche.

Di questa tesi generale io voglio semplicemente toccare quella parte che mi può essere concessa senza necessità di una documentazione scientifica sperimentale più larga. Essa, sebbene contrasti con le attuali direttive della scienza radiobiologica, è pur tuttavia armonica con i principi generali di fisiologia degli stimoli; e cioè: *L'energia radiante in un primo tempo eccita costantemente la cellula vivente.*

Gli effetti distruttivi che si riscontrano nei tessuti specialmente più fragili come il tessuto linfatico, sono da ascriversi ad un complesso di cause che ho già enumerato in precedenti memorie, delle quali la prima è un pregiudizio terapeutico per il quale si è voluto o si vuole costantemente perseguire l'effetto distruttivo richiedendosi dall'esperimento la visione morfologica della cellula alterata.

Sino ad ora, salvo poche eccezioni, per conoscere quale effetto avessero indotto le radiazioni, si è richiesto il responso al microscopio. Naturalmente o la quantità di energia assorbita era insufficiente a produrre alterazioni cellulari ed allora l'esperimentatore ha concluso che la dose di energia usata era inefficace a provocare alcuna reazione; o la irradiazione era stata così energica da produrre alterazioni necrobiotiche ed in tal caso l'esperimentatore ha concluso che i raggi X provocavano alterazione e morte della cellula stessa.

Ma sperimentatori ed istologi non pensavano che nel primo caso la cellula poteva bene essere stimolata utilmente ed efficacemente nelle sue normali funzioni

senza rivelare, almeno coi comuni mezzi di indagine, alcuna modificazione morfologica nella sua struttura.

La fisiologia assai meglio avrebbe potuto in simili casi rivelare le modificazioni funzionali degli organi stimolati. Ma come vedemmo altrove il fisiologo stesso fu attratto dal pregiudizio terapeutico ad usare dosi così elevate, da condurre a modificazioni funzionali concordanti con la teoria distruttiva.

La seconda ragione è la seguente: Che l'energia radiante e specialmente i raggi X costituiscono uno stimolo così potente da rendere difficile la moderazione della quantità di energia che non si può usare senza oltrepassare spesso la dose utile ledendo od esaurendo le funzioni normali della cellula.

Terza ragione è l'imperfezione dei nostri mezzi di misura, imperfezione che tanto affatica i radiologi ed i radiofisici.

Tale impossibilità di determinare con esattezza assoluta le dosi somministrate diviene tanto maggiore quanto minore è la dose, quando si vogliono ottenere cioè non reazioni distruttive, ma reazioni eccitanti.

Molto difficilmente possiamo con sicurezza assicurare, sulla guida degli strumenti di misura, di non aver oltrepassata la soglia dello stimolo e di non avere varcata la zona delle azioni necrobiotiche.

Un'altra ragione, specialmente per i raggi X, è la complessità dei fasci che emergono dalle ampoile.

Siffatta complessità influisce in due sensi; sia perchè le diverse radiazioni di diversa lunghezza d'onda vengono assorbite in diversa misura dai diversi strati di tessuto, sicchè un organo può nei diversi suoi elementi e nei diversi suoi strati successivamente assorbire dosi che risulteranno effettivamente eccitanti, paralizzanti o necrobiotiche; sia che queste diverse radiazioni di diversa lunghezza d'onda, provochino, come afferma la scuola dell'illustre Prof. Ghilarducci, reazioni biologiche di carattere ben differente.

Ma la ragione fondamentale (e ciò costituisce la base della mia concezione) è d'ordine tutto biologico e legato alla stessa natura delle reazioni radiche. Ed è la seguente: Poichè, secondo i miei concetti, i raggi X non costituiscono per la cellula uno stimolo distruttore ma eccitatore di funzioni, poichè in altri termini la sensibilità cellulare non è legata alla natura biochimica degli elementi, ma alla loro funzionalità e precisamente all'attività integrativa, assimilativa, fagocitaria, riproduttrice, secretrice, ne viene di conseguenza, che la suscettibilità della cellula sarà estremamente varia nei diversi momenti funzionali. Ne consegue che la stessa dose di energia radiante potrà essere nello stesso elemento cellulare inefficace, eccitante, paralizzante, distruttiva, nei successivi momenti della vita funzionale delle cellule, a seconda cioè che il nucleo che a tutte queste funzioni presiede si troverà in attività od in relativo riposo.

Questo concetto viene trascurato dallo sperimentatore e dal terapeuta nelle osservazioni radiologiche e radioterapeutiche comuni dettate dal presupposto distruttivo. Costituisce invece la base del concetto radioeccitante.

Il successo della radioterapia eccitante è infatti nell'osservanza rigorosa di

questo fondamentale principio, la rivelazione stessa dei fenomeni di eccitamento è subordinata al fatto necessario, imprescindibile che lo sperimentatore si ispiri a questa concezione radiobiologica nuova.

E se sotto questa visione dei fenomeni radiobiologici volgiamo uno sguardo alla tecnica classica, che oggi ha creduto di assurgere al suo più alto grado di perfezione ricercando persino delle formule posologiche fisse e livellando tutti gli organismi e tutti i casi in una rigida immobilità, avremo la chiara rivelazione della vera causa di tanti insuccessi, dove inutilmente si volle con la violenza ottenere, ciò che assai meglio si sarebbe potuto raggiungere con la moderazione e con la visione chiara degli effetti biologici che le irradiazioni sono capaci di indurre nella vita cellulare.

* * *

Ciò in tesi generale. E ritorniamo ora alla mia tesi particolare sulla virtù dell'energia radiante nell'esaltare i poteri organici difensivi contro le malattie infettive.

Dosi di raggi X lievissime, lievissime in confronto alle quantità di energia necessaria a provocare alterazioni necrobiotiche, ma generalmente lievissime in senso assoluto, contenute cioè nei limiti di piccole frazioni delle più piccole frazioni usate attualmente in terapia, esaltando nelle cellule le funzioni assimilativa, formativa, riproduttiva, macrofagica, secernente (che si raggruppano tutte sull'attività del nucleo) rendono più forti, più vigili le cellule, più atte nella lotta contro gli agenti esteriori.

Gli organi ematopoietici e specialmente gli endoteli vasali, l'organo splenico ed i gangli linfatici, e i leucociti circolanti nel sangue e i tessuti mesenchimali, radiosensibilissimi fra tutti i tessuti viventi, risentono l'azione dell'energia radiante in maniera più squisita. Sotto lo stimolo esaltano le loro specifiche e varie attività funzionali. E poichè a questi organi e a questi elementi è devoluta la difesa dell'organismo e la virtù di reagire contro le malattie infettive, ne deriva che piccole dosi di raggi X, stimolando gli organi e gli elementi cellulari specifici esalteranno le funzioni difensive dell'organismo.

I raggi X agiranno con azioni convergenti e concomitanti: l'una, generica, esaltando le funzioni assimilative delle cellule e rendendole per conseguenza più capaci nella difesa contro gli stimoli nocivi; l'altra azione, specifica, consistente nell'eccitamento degli elementi specifici della lotta, degli elementi a cui normalmente è affidata la tutela dell'organismo contro gli agenti tossici ed infettivi. Questi saranno stimolati nelle loro specifiche funzioni secrete e fagocitaria.

I raggi X esalteranno per conseguenza i poteri cellulari ed umorali della difesa organica.

Seguendo i concetti prima esposti si deve ritenere che queste reazioni siano specifiche, poichè le cellule stimolate reagiscono nel senso della loro funzione già iniziata.

Come conseguenza di questa ipotesi avremo: 1.° Tutte le cellule sensibili, il cui nucleo cioè si trova in attività, reagiranno a dosi tanto più piccole quanto maggiore è l'attività loro funzionale.

2.° Esse reagiranno nel senso della funzione iniziata al momento della irradiazione. Le cellule in via di riproduzione si moltiplicheranno più rapidamente, le cellule in attività assimilatrice assimileranno più fortemente, le cellule affretteranno i loro processi formativi; le cellule in attività secertrice secerneranno più abbondantemente; le cellule in attività fagocitaria fagociteranno più voracemente.

3.° Le reazioni saranno generiche e specifiche, a seconda che le cellule saranno o no stimulate dall'agente infettivo o tossico. Le cellule non specificamente eccitate e che si trovano in condizioni di esaltato funzionamento agiranno nel senso della loro normale funzione già iniziata, mentre le cellule sensibilizzate dagli agenti infettivi o tossici reagiranno in modo specifico.

4.° Mancheranno reazioni immunitarie specifiche a raggi X là dove mancherà lo stimolo specifico sensibilizzatore.

5.° La scala delle suscettibilità cellulari dovrà ritenersi infinitamente varia a seconda dello stato reattivo delle cellule in ciascuna forma infettiva ed in ciascun individuo e nei vari momenti dell'infezione.

* * *

È necessario ora considerare qualche particolare rapporto dell'ipotesi sopra esposta in relazione agli organi ematopoietici più vivamente eccitati dalle irradiazioni.

Il carattere schematico in questa nota mi dispensa da un esame minuzioso delle reazioni che avvengono nell'organismo irradiato.

Già in prececenti pubblicazioni dissi come rivelatori di questo esaltamento funzionale degli organi ematopoietici io ritenessi i seguenti fenomeni, che seguono ad irradiazioni sperimentali dell'animale in toto oppure della sola milza:

1.° La leucocitosi polinucleare neutrofila precedente il periodo leucopenico.

2.° La fagocitosi imponente e caratteristica degli organi irradiati, milza e midollo osseo.

3.° L'iperfunzionalità dell'endotelio vasale.

4.° La trasformazione del midollo giallo delle ossa in midollo funzionale con fenomeni formativi degli elementi della serie bianca e degli eritrociti, senza concomitanti fenomeni necrobiotici.

Questi fenomeni erano stati già notati dopo irradiazioni sperimentali e terapeutiche ispirate ai vecchi concetti radiodistruttivi.

Ma la natura o meglio l'importanza di queste reazioni era sfuggita lungamente al giudizio degli autori perchè, se pure il loro carattere di eccitamento non veniva negato, la estrema fugacità di questi fenomeni reattivi di transitorio eccitamento si considerava come interamente sopraffatto dai sopravvenienti fenomeni di alterazione e distruzione cellulare.

Partendo dall'ipotesi che le dosi impiegate, anche le dosi più piccole usate sperimentalmente, fossero di un ordine di grandezza superiore alla normale soglia dello stimolo, io soffermai la mia attenzione su queste fugaci reazioni, immaginando che la loro transitorietà fosse da attribuirsi ad errata tecnica, e che si potesse giungere ad una forma di stimolo dove il periodo di eccitamento potesse mantenere una lunga durata senza che il successivo periodo reattivo dovesse assumere il carattere e l'entità di un fatto morboso.

Ulteriori esperienze mi confermarono infatti questi miei criteri dimostrando ad esempio, che la fase leucocitaria alla quale normalmente anche con le piccole dosi date oggi in radioterapia segue una decisa e grave leucopenia, con dosi ancor più piccole e mai sinora impiegate nè sperimentalmente nè terapeutamente, con dosi proporzionate alla sensibilità individuale si poteva prolungare per un tempo assai più lungo senza che la successiva diminuzione di leucociti, conseguenza fatale del precedente stimolo, assumesse il carattere di una decisa leucopenia, nè sorpassasse quelle variazioni numeriche che sono contenute entro i limiti fisiologici anche in individui perfettamente normali in svariate contingenze, senza toccare i limiti del patologico.

Le piccole oscillazioni decrescenti, le ipoleucocitosi si dimostrarono infatti subito compensate da nuovi e rapidi aumenti nel numero degli elementi bianchi.

Un altro capitolo infinitamente interessante nei rapporti degli organi ematoietici irradiati a dosi eccitanti è costituito dalla loro specifica sensibilità. La brevità di questa nota mi impone di rimandare, a questo proposito, alle mie precedenti pubblicazioni. Qui mi preme richiamare l'attenzione del lettore alla fondamentale importanza che questo argomento ha per chi voglia studiare il complesso meccanismo delle reazioni radiche e più ancora per chi tenti formarsi un chiaro concetto del complesso meccanismo con cui i raggi X esercitano una benefica azione nelle malattie infettive.

* * *

È necessario ora riassumere in forma schematicamente più breve i concetti su cui basa la concezione da me prospettata sul potere immunizzante delle radiazioni, a fine di poter istituire un raffronto con la teoria del Manoukhine.

I raggi X, a dosi minori delle più piccole dosi usate in terapia, esercitano sulla cellula uno stimolo fisiologico e determinano esaltamenti funzionali non seguiti da fatti lesivi e distruttivi delle cellule stesse.

Siffatto eccitamento è strettamente funzionale essendo legato non alla struttura della cellula ma alla sua funzionalità nel momento dell'irradiazione. Sono eccitate le funzioni che si riferiscono al nucleo cioè gli atti assimilativi, integrativi, formativi, riproduttivi, secretori, fagocitari della cellula.

Per conseguenza una stessa irradiazione eserciterà su uno stesso tessuto funzioni diverse, esaltando nelle diverse cellule le diverse funzioni in atto. Da ciò deriveranno queste principali conseguenze:

A) La molteplicità delle reazioni con cui l'organismo irradiato reagisce;
B) La varietà infinita nelle suscettibilità cellulari nei diversi successivi momenti della loro vita.

C) La specificità di reazione con cui le cellule reagiscono.

L'irradiazione di un infermo colpito da malattia infettiva determinerà nell'organismo fenomeni generali e locali, generici e specifici.

In primo luogo si avrà un aumento della tonicità generale nelle cellule irradiate e non specificamente stimulate dagli agenti infettivi. Le cellule saranno quindi tutte messe in condizione di meglio difendersi dagli eventuali attacchi degli agenti estranei.

In secondo luogo si avranno fatti specifici nelle cellule irradiate, le quali siano specificamente stimulate da questi stessi agenti estranei. Si avrà in esse un aumento del loro potere specifico, opsonico, fagocitario, del potere secernente infino dell'attività loro in rapporto delle virtù umorali difensive dell'organismo.

Gli organi ematopoietici, come quelli che questa difesa cellulare ed umorale dell'organismo debbono specificamente compiere, esaltati elettivamente per virtù della loro suscettibilità radica altissima, risponderanno con tutti quei meccanismi funzionali che a noi solo in parte sono noti, ma che noi scorgiamo nei fenomeni leucocitari, fagocitari, e quindi anche secretori, non potendosi in alcun modo ammettere fenomeni di fagocitosi senza presupporre, anche quando non se ne abbia la prova, che esistano precedenti e concomitanti fenomeni di secrezione leucocitaria e cellulare. Siffatti fenomeni si avranno qualora le dosi impiegate siano moderatamente stimolanti.

Ma qualora le dosi non siano proporzionate alla soglia dello stimolo, si potrà dopo un aumento temporaneo della resistenza nell'organismo, avere una successiva fase di depressione corrispondente alle alterazioni delle cellule stimulate troppo violentemente.

* * *

Confrontiamo ora la concezione delle leucocitolisine del Manoukhine ed i miei concetti sul radioeccitamento.

Esaminiamo la teoria del M. dal punto di vista immunitario e dal punto di vista radiologico.

Può essa annoverarsi fra le teorie cellulari od umorali?

Non certamente cellulare, se presuppone come fenomeno fondamentale la morte degli elementi linfatici, che invece nella teoria fagocitaria entrano in giuoco nel loro pieno vigore funzionale. Umorale? Sì, ma *sui generis*, perchè anche le teorie umorali presuppongono la piena vitalità delle cellule che secernono i principi attivi e non la loro distruzione. E qui mi sia consentito una osservazione generale che servirà ad illustrare la natura della teoria del Manoukhine ed a illuminare i concetti che ho già esposti sul valore della mia tesi del radioeccitamento.

La storia delle ricerche immunitarie e si può dividere in due periodi: *1.º periodo*: I fenomeni immunitari sono presentati come esponenti di una funzione speciale con cui l'organismo reagisce allorchando è assalito da agenti tossici ed infettivi.

In questo periodo le diverse scuole, cellulare ed umorale, lottano fieramente per la reciproca esclusione. Per gli umorali tutta la immunità si riduce a virtù di umori; la reazione fagocitaria per essi è priva di ogni valore. Per i cellulari al contrario solo la fagocitosi interviene nei processi di difesa dell'organismo.

2.º periodo: Le due scuole convengono nel principio che i processi immunitari sono troppo complessi perchè possano essere ristretti nell'angusto limite di una particolare manifestazione immunitaria, elevata artificiosamente a meccanismo generale di difesa. L'organismo resiste in multiformi modi nelle multiformi contingenze nervose. Le teorie umorale e cellulare debbono armonicamente completarsi per dare una spiegazione delle reazioni organiche altrimenti oscure e contraddittorie.

In questo periodo i rappresentanti maggiori delle diverse scuole conducono i fenomeni immunitari nella sfera delle normali funzioni cellulari. Ed è interessante osservare come per opposte vie, che sembravano inconciliabili Metschnikoff ed Ehrlich si uniscono per ricondurre i fenomeni immunitari, che sembravano prima funzioni specialissime rivolte alla speciale difesa dell'organismo, nella sfera delle normali funzioni assimilatrici e nutritive delle cellule.

Importante questa constatazione, perchè dimostra una maturità nella cognizione delle leggi immunitarie e la coscienza ormai raggiunta della molteplicità dei meccanismi difensivi e della pluralità dei tessuti che vi partecipano.

Cosa mai rappresenta l'artificiosa ed unilaterale teoria del M. in confronto a queste larghe concezioni che l'immunità riportano nella sfera delle comuni funzioni cellulari? Questa teoria del M. che restringe l'immunità ad un rompere, ad uno sventrare le cellule linfatiche? Indubbiamente un gran salto nel passato, un ritorno all'età primordiale delle ricerche immunitarie.

Nè contro questa affermazione si potrebbe obiettare che la teoria della leucocitolisine si ispira alla concezione del Metschnikoff sulla *citasi* la quale sostiene come speciali sostanze batteriche circo'anti nel sangue provengono dal disfacimento leucocitario o comunque per sofferenza (fagolisi) degli elementi bianchi. Questi concetti del grande maestro russo sono evidentemente un trascurabile particolare del suo grande sistema immunitario, ed oserei quasi affermare un argomento polemico per escludere le teorie umorali. Dico un trascurabile particolare, se poi il sistema stesso ruota attorno alla funzione fagocitaria espressione dell'aggressiva, assimilatrice attività delle cellule stesse.

Ma il M. su questo abbandonato pilastro minore della concezione fagocitaria costituisce la sua debole ed antibiologica teoria che si erge principalmente contro la stessa teoria da cui prende lo spunto.

Ho chiamata la teoria del M. antibiologica.

Già il Fiorini e Zironi, confutando sperimentalmente le teorie del medico russo avevano osservato che le cellule linfatiche giovano all'organismo nella loro

piena vitalità e non con la loro morte. Per il passato io formulai un'osservazione della stessa natura: che si oppone all'accoglimento della teoria del M. un concetto di biologia generale. Sarebbe infatti necessario ammettere che l'organismo con un'assurda dispersione di energia creasse elementi di una grande complessità come le cellule per utilizzarne solo in piccola parte uccidendole e sottraendone sostanze di organizzazione molto più semplice.

Ma, a prescindere da tali considerazioni di indole generale, sta il fatto che la teoria delle leucocitolisine contrasta con tutti i fenomeni più lucidamente stabiliti in immunità.

Per ammettere che la leucopenia, e non la leucocitosi, sia espressione di un esaltamento nelle forze difensive dell'organismo, che la distruzione leucocitaria e non la piena rigogliosa vitalità delle cellule bianche, significhi salute per l'organismo che combatte la sua lotta contro le infezioni, bisognerebbe dichiarare prive assolutamente di ogni valore tutte le nostre cognizioni sulle immunità, tutto il meraviglioso capitolo che costituisce una delle più grandi conquiste della biologia e della medicina.

Tutto il capitolo della immunità sta a dimostrare quanta importanza abbiano nei processi di difesa organica i leucociti sani e forti. Sciegliamo a caso alcuni esempi. Le spore del tetano, com'è noto sono facilmente fagocitate, ma possono provocare l'infezione se nell'organismo viene nello stesso tempo introdotto acido lattico il quale agisce appunto nuocendo ai leucociti (Nacarde e Roux, Vaillard-Vincent, Massart-Bordet). Vincent, ad esempio nel 1904 ha osservato che l'iniezione di chinina favorisce l'esplosione del tetano. Orbene la chinina come ha dimostrato Bordet è velenosa per i leucociti. Scelgo altri esempi, e sempre a caso fra gli innumerevoli che popolano il campo dell'immunità. Vaillard, Vincent, Rouget hanno dimostrato che i corpi estranei capaci di impedire ai leucociti di agire, ma non ai fermenti leucocitari di accorrere, favoriscono l'esplosione della malattia stessa. Alle stesse conclusioni sono giunti Leclainche e Vallée per il carbonchio sintomatico, e Besson per il vibrione settico. Ancora: la tintura d'oppio che impedisce l'immigrazione leucocitaria favorisce le infezioni (Cantacuzène, Gheorghinwsky).

I cani normalmente refrattari al carbonchio possono contrarre l'infezione quando si mette in circolo polvere inerte finissima, la quale distoglie l'azione dei leucociti. (Bardack).

È noto come le cellule, lese per un traumatismo e destinate ad essere assorbite, accaparrano la capacità dei fagociti e favoriscono l'insorgenza di infezioni.

Del resto è di capitale importanza questa osservazione di Bezzola: Le dosi di microbi di carbonchio, troppo piccole per provocare l'infezione divengono dannose quando loro si uniscono prima di essere iniettate parti di tessuti che dovrebbero provocare la leucocitolisi.

Si ricordino infine gli agenti che deprimono i leucociti e che agiscono come depressori della resistenza dell'organismo. Il freddo, per esempio, rende il pollo

sensibile al carbonchio (Pasteur); gli antipiretici a forti dosi favoriscono l'insorgenza di alcune malattie infettive (Wagner), e gli antipiretici a forti dosi noccono ai leucociti.

Siffatte considerazioni generali fanno crollare la debole, artificiosa, semplicista architettura del Manoukhine.

E se mai fossero necessarie nuove considerazioni a dimostrarne tutta la infondatezza, basterebbe ricordare le ricerche di Patterson sui bacilli di tifo e dei coli, le ricerche di Henlett, ricerche di Falloise e di Lamdotte sulle proprietà emo- e vibriolitiche del plasma. I quali autori con mezzi atti ad impedire la coagulazione, ed escludendo quindi la partecipazione al fenomeno dei prodotti del disfacimento dei leucociti, sono riusciti ad ottenere liquidi nei quali la ricchezza del plasma in alexina è uguale a quella del siero ordinario.

Anche il plasma che si ottiene con il metodo di Fredericq, per sedimentazione degli elementi cellulari nel troncone di vena isolato fra due legature, si comporta egualmente.

Lowit e Schwarz nel 1903 e Juan e Slauv nel 1910, Adis nel 1912 hanno dimostrato che per mezzo della centrifugazione rapida del sangue degli uccelli che offrono particolarità favorevoli a tali esperienze, si poteva ottenere un plasma ricco di principi attivi, sebbene l'assenza di coagulazione dimostrasse che i leucociti erano perfettamente integri.

Ho detto in precedenza come la tesi del Manoukhine sia assolutamente insostenibile in tesi generale. Essa è anche insostenibile nei pochi casi cui le apparenti reazioni leucocitarie sembrerebbero darle ragione: ad esempio, nella polmonite lobare.

« E per valutare esattamente questa affermazione è necessario ricordare le osservazioni che Bordet faceva recentemente, trattando della leucocitosi.

I fenomeni di leucocitosi e di leucopenia sono assai spesso più apparenti che reali. Contrariamente a quanto afferma il Manoukhine, nelle diverse malattie infettive non si osserva già un periodo di leucocitosi a cui segue un periodo di leucopenia, ma al contrario una diminuzione del numero dei globuli bianchi, diminuzione tanto rapida e fugace che sfugge assai spesso anche ad esami molto fra loro ravvicinati. Orbene tale leucopenia non è che apparente, essendo determinata da una emigrazione di leucociti verso la regione infetta.

Per essere completo, l'inventario dei leucociti dovrebbe comprendere non solamente quelli che circolano nel sangue ma anche quelli che sono accumulati negli organi (Bordet).

Quale valore mai avrebbe una teoria che generalizzando questi apparenti fenomeni di leucopenia volesse dedurne delle leggi generali sulle reazioni immunitarie?

I fenomeni leucocitari hanno valore se interpretati nelle grandi loro linee generali.

La diminuzione del numero dei leucociti, afferma Bordet, è indice di depressione dell'organismo e rivelatore del suo stato di inferiorità. E allorchè la leu-

copenia accompagna la benefica crisi dell'organismo come nella polmonite lobare (Hayen Von Limbeck, Everard e Demoos, Rieder, Stienon, Dominici ecc.) si deve ammettere che essa sia dovuta ad un minor stimolo che gli elementi infettivi abbattuti ed eliminati esercitano sugli organi ematopoietici. Non vi è dunque ragione di negare la leucopenia come indice, *in rarissimi casi*, di un risveglio nelle attività difensive dell'organismo, solo la sua interpretazione deve essere diversa. E difatti nella stessa malattia una caduta brusca del numero dei leucociti è indice di morte prossima.

Lo studio della conta dei leucociti nelle diverse malattie insegna che i fenomeni sono estremamente complessi in ogni infezione ed in ogni individuo. Ma questo fatto è ad ogni modo incontestabile, che la leucocitosi, pur variando nei suoi elementi, è indice di vivace reazione dell'organismo. Nei casi in cui la leucocitosi si accompagna al periodo di stato, ciò deve significare che l'organismo reagisce in rapporto alla gravità dello stimolo e per conseguenza la improvvisa diminuzione è indice, com'è detto, di diminuito stimolo.

Nei casi invece in cui la leucopenia accompagna il periodo più grave dell'infezione, la leucocitosi improvvisa e sopravveniente rivela una benefica reazione dell'organismo. Deve pensarsi in tal caso che gli organi ematopoietici fossero direttamente lesi dall'infezione e che la loro liberazione abbia provocato un risveglio dell'attività funzionale.

Così ad esempio nel tifo, ove la leucocitosi è indice di guarigione, sono precisamente gli organi linfatici quelli che nel periodo più grave sono lesi.

La prova è questa che gli animali che hanno maggiore resistenza contro questa infezione rispondono non già con leucopenia, ma con leucocitosi pulinucleare intensissima.

L'immunizzazione sperimentale degli animali contro i microbi vari si accompagna spesso, come hanno dimostrato Everard, Demoor, e Massart ad una leucocitosi e soprattutto ad una polinucleosi persistentissima, indice della energica reazione sollecitata dalla vaccinazione.

L'immunizzazione contro le tossine, come ha dimostrato Chaienay dà luogo a leucocitosi non temporanea, ma prolungatissima.

Dovrei riferire qui di sana pianta interi capitoli sull'immunità ove mi proponessi di contrapporre alla debole, artificiosa teoria delle *leucocitolisine* tutti i fatti, rigorosamente provati, che alla tenue concezione del Manoukhine si oppongono.

Ritengo tuttavia che l'abbondante dimostrazione da me data sia esuberante per indurci ad escludere come errata la concezione del medico russo.

* * *

Artificiosa, semplicista dal lato immunitario, la teoria del M. non è meno debole ed erronea dal lato radiobiologico e dal lato tecnico.

Essa infatti non tiene conto e non spiega nessuno dei complessi fenomeni che avvengono negli organi ematopoietici irradiati.

L'idea che la distruzione dei globuli bianchi sia dovuta ad una leucocitolisina formatasi nella milza non spiega infatti un serie di fenomeni già conosciuti, anzi passati nel dominio della scienza comune.

1.° Non spiega come i fenomeni radiodistruttivi avvengano anche per irradiazioni di parti del corpo lontane dalla milza e dagli altri organi ematopoietici: esempio: irradiazione delle orecchie dei conigli (Scuola di Holzkecht).

2.° Come nel sangue degli irradiati a grandi dosi vi siano prodotti capaci di provocare leucopenia (se iniettati in animali non irradiati), mentre il sangue di irradiati a piccole dosi possiede proprietà contrarie che provocano leucocitosi.

Come si spiega per mezzo della teoria del M. l'azione leucolitica, la distruzione leucocitaria che avviene negli organismi ai quali sono somministrate sostanze radioattive?

Come potrebbe sottrarsi il fegato all'azione stimolatrice di queste sostanze circolanti nel sangue?

Il M. considera la leucocitosi da irradiazioni come un fenomeno di sopra-regenerazione. Come si concilia siffatta ipotesi col fatto che la leucocitosi da irradiazioni segue immediatamente allo stimolo e non invece ad una precedente distruzione leucocitaria, come sarebbe da ammettersi per un fatto di soprari-regenerazione?

E ritornando al fegato ed alla sua proprietà antileucocitolitica, è necessario qui rilevare come l'esperimento più volte ripetuto mi abbia dimostrata chiaramente l'infondatezza della ipotesi del M.

Allorchè nei primi anni delle mie esperienze ignoravo la teoria delle leucocitolisine fui indotto più volte ad irradiare il fegato di malarici che presentavano alterazioni di questo organo, ove tentavo di provocare fenomeni fagocitari nelle cellule del Kupfer. Orbene: mai in nessun caso ebbi a notare elevazione nella curva termica nè peggioramento dell'infermo. Chè anzi le irradiazioni sul fegato mi parvero talvolta preferibili a quelle della milza.

Allorchè conobbi la teoria del M. volli tentare sperimentalmente le irradiazioni del fegato, raggiungendo la prova sperimentale dell'errore in cui il medico russo era caduto.

La mia scuola oggi irradia spesso il fegato nei malarici in cui il fegato mostra di partecipare vivamente all'infezione, senza che mai si sia riscontrato un solo caso di intolleranza e di peggioramento.

L'errore del M. si può forse spiegare pensando come egli abbia messo in rapporto le variazioni leucocitarie avvenute negli infermi irradiati con le irradiazioni stesse, mentre è noto che una sola irradiazione provoca nell'organismo fenomeni assai complessi, successione di leucocitosi e leucopenia che si ripetono saltuariamente, volubilmente a distanza di giorni. Siffatte azioni a distanza sono illustrate magistralmente da Aubertin e Baujard, i quali hanno chiaramente dimostrato come queste improvvise poussées leucocitarie nel sangue si producono non già in corrispondenza di successive immediate irradiazioni, ma come conseguenza di precedenti stimoli radici. Sicchè è molto facile cadere in errore, nel-

l'attribuire questi particolari fenomeni alle irradiazioni più prossime, mentre debbono riferirsi a stimoli precedenti.

Può così forse comprendersi l'affermazione del M. il quale interpretò probabilmente la leucocitosi seguente ad irradiazioni del fegato occasionalmente come un diretto fenomeno reattivo del supposto stimolo.

Erronea non solo nei suoi principi, la teoria del M. conduce anche ad una tecnica errata e grossolana.

Il presupposto leucocitolitico, la finalità che il Manoukhine vuole raggiungere con la distruzione dei leucociti, presuppone evidentemente una tecnica poco accurata come quella che si appaga della ottenuta distruzione degli elementi bianchi del sangue.

Seguendo l'idea del medico russo si giunge alla conclusione che ogni dose capace di indurre abbondante distruzione leucocitaria sia dose terapeutica utile a provocare reazioni organiche contro l'infezione.

Quanto più grande e più profonda la leucopenia provocata da raggi, tanto maggiore, sia pure entro i limiti che assicurano l'integrità degli organi ematopoietici, dovrebbe essere, seguendo questi principi, l'utilità per l'infermo.

L'assurdità di questa conclusione appare evidente non solo per le considerazioni teoretiche che noi abbiamo fatte in precedenza, ma nell'esperimento, che per la nostra scuola ormai è addivenuto abituale.

Le dosi terapeuticamente utili all'organismo che combatte la sua lotta contro le infezioni sono assai spesso contenute entro i limiti di frazioni di dosi infinitamente piccole. Bastano talvolta irradiazioni di pochi secondi (30 centimetri dall'anticadote, 4 millimetri filtro di alluminio, $\frac{1}{10}$ di M. A.) per provocare in alcuni infermi febbrili dotati di *personale altissima radiosensibilità*, fenomeni di intolleranza, peggioramento delle condizioni generali, aumento della temperatura. Basta talvolta mutare la durezza delle irradiazioni, mutare un tubo che funzioni rispettando i dati numerici di un tubo precedentemente usato, per modificare sfavorevolmente le reazioni organiche dell'infermo che dalla radioterapia eccitante aveva in precedenza ottenuto risultati favorevoli.

La suscettibilità radica in alcuni infermi febbrili è tanto grande da consigliare la maggior prudenza nelle irradiazioni, sia pure a dosi assai piccole, e da indurre alla paziente attesa del momento utile, il quale generalmente si manifesta allorchè la curva febbrile è nella fase discendente.

L'esperienza di cinque anni induce a ritenere persino pericolosa la tecnica del M., e a sconsigliarla vivamente anche a scopo sperimentale, se non nei casi di infezioni benigne e di radiosensibilità poco accentuate. Orbene in questi casi di elevatissima radiosensibilità, basta diminuire ancora le dosi e scegliere il più opportuno momento dell'irradiazione, per determinare un evidente miglioramento dell'infermo ed una diminuzione della temperatura, che dosi maggiori avevano elevata.

In confronto alla tesi del M., mi si consenta un piccolo esame delle idee che ho espresse in precedenza.

La mia tesi non si restringe alla visione di alcune speciali reazioni immunitarie con esclusione delle altre.

Ogni cellula, secondo questi concetti radioeccitata, può essere messa in condizioni di difesa contro le malattie infettive. La mia tesi concorda mirabilmente con tutti i fenomeni immunitari sinora studiati e conosciuti, concorda con la concezione cellulare e con la concezione umorale; essa non contraddice nemmeno alla teoria delle catene laterali.

Poichè l'energia radiante a piccole dosi eccita senza ledere le funzioni assimilative, integratrici, secrete, fagocitarie, riproduttrici della cellula, funzioni tutte che si orientano sui movimenti funzionali del nucleo, si comprende come uno stesso stimolo possa, esercitando un'influenza multiforme, condurre all'aumento delle complesse attività difensive che costituiscono i mezzi di difesa dell'organismo. La teoria cellulare e la teoria umorale, ripeto, trovano nel concetto da me esposto la loro più stretta ed armonica unione.

La mia tesi corrisponde anche ai fatti radiobiologici conosciuti.

Essa mette in grande valore il fenomeno leucocitosi e fagocitosi caratteristici da irradiazioni. Essa spiega i fenomeni radici a distanza, i quali possono spiegarsi perfettamente per mezzo di normali fenomeni secretori cellulari e per mezzo del diretto eccitamento delle cellule eccitate durante la irradiazione. I leucociti, secondo la mia concezione, sarebbero direttamente stimolati nelle loro funzioni, e non solo per l'intermedia azione di leucolisine e di altre sostanze provenienti dalla milza.

Il quadro complesso delle reazioni di raggi X trova dunque la sua armonica spiegazione in questi fatti generali di radioeccitamento.

La pluralità di funzioni eccitate dai raggi conduce infine al duplice concetto della specificità delle azioni radiologiche e della specifica sensibilità individuale e attuale.

Infatti, e ritengo qui opportuno richiamare ancora l'attenzione del lettore, il concetto generale da me proposto ci pone in grado di comprendere come le azioni radioreattive siano diverse nei diversi momenti dell'irradiazione, favorevoli talvolta, contrari, incerti a seconda che l'organismo si trovi in condizione di eccitabilità o meno. Spiega soprattutto la diversa suscettibilità personale ed attuale delle cellule, spiega come una determinata dose possa essere nei successivi momenti terapeutica, nociva, o inerte, come risulta in modo inconfutabile dalle infinite esperienze della mia scuola.

E serve di guida soprattutto ad un tecnica biologica non basata su dati numerici privi di qualsiasi valore, ma sull'osservazione delle complesse reazioni con le quali l'organismo risponde agli stimoli.

* * *

Come si spiegano i risultati del M. vantati in alcuni casi? I risultati favorevoli talvolta, talvolta contraddittori e negativi ottenuti dal Serena? I risultati

decisamente contrari segnalati dagli altri autori, primi fra tutti dal Fiorini? Come si spiegano i risultati e favorevoli e contrari che si segnalano recentemente in Francia in questa nuova ripresa Manoukhiana?

Queste incertezze, queste contraddizioni sono la riprova della debolezza organica della teoria e, non dubito ad affermarlo, della verità dei miei concetti.

Le dosi usate dal M. sono indubbiamente dosi inferiori assai a quelle terapeutiche usate comunemente. Esse tuttavia sono dosi che conducono a distruzione leucocitaria, e nei casi di grande radiosensibilità debbono ritenersi dosi nocive per gli stessi organi ematopoietici, capaci cioè di provocare delle temporanee e fugaci lesioni.

Che avverrà dunque nell'organismo irradiato con i criteri del M.?

La dose impiegata con questa tecnica potrà veramente, contrariamente ai principi informativi, riuscire utile all'organismo, quando l'organismo presenti una soglia dello stimolo molto pigra e non risponda, come invece era nei propositi del medico, con rilevante leucopenia.

Ma raramente tale benefico effetto potrà mantenersi. L'organismo irradiato acquisterà assai presto una suscettibilità maggiore. Inoltre è da considerare l'accumulo di dose. L'ammalato, dopo le prime favorevoli reazioni, peggiorerà decisamente.

La prova di questa asserzione la si può ritrovare negli stessi autori che hanno sperimentato la tecnica del M., i quali queste oscillazioni sfavorevoli, queste azioni contraddittorie, non hanno saputo spiegare. Eppure evidentissime sono queste contraddittorie reazioni nei casi di tubercolosi trattata con la tecnica Manoukhiana. Dopo i primi favorevoli risultati si ha quasi costantemente una ricaduta con l'aggravamento di tutti i segni morbosì.

Solo in casi di grande insensibilità radica la cura del M. potrebbe veramente assicurare un lungo periodo di benessere ed anche la guarigione, quando le dosi somministrate non giungessero mai a superare una pigrizia individuale, una insensibilità radica, assai accentuata, o quando, in seguito ad irradiazioni non ancora distruttive, l'organismo fosse per reagire con una maggiore tolleranza, agli stimoli radici.

Ma la ragione essenziale di queste reazioni contraddittorie, se si seguisse l'ipotesi del M. sfuggirebbe però sempre al controllo del radiologo, brancolante nel buio più fitto ed incoraggiato dal falso miraggio di un successo occasionale a proseguire per una strada errata.

Abbiamo considerato finora il caso più favorevole: che la suscettibilità radica sia nell'irradiato poco elevata.

Consideriamo il caso d'una maggiore sensibilità. Anche in tale caso potrà aversi un temporaneo aumento delle resistenze organiche. Salvo i casi di grande suscettibilità le dosi date dal M. possono considerarsi capaci di assicurare una curva di stimolo, nella quale il periodo di eccitamento non è precocemente e violentemente soffocato e sorpassato dalle seguenti reazioni distruttive. Il periodo di eccitamento, in altre parole, potrà essere assicurato anche con queste dosi

medie, sebbene non mantenuto per lungo tempo, e annullato da una successiva fase negativa.

L'organismo irradiato avrà in tal caso i benefici di uno stimolo passeggero annullati dai sopravvenienti fenomeni depressivi.

Le seguenti irradiazioni, se l'organismo non reagisca con una difesa contro le irradiazioni, cioè abituandosi ai raggi (cosa difficile), o se non sopravvengono modificazioni vitali capaci di render minore la sensibilità attuale dell'organismo, come ad esempio l'esaurimento del ciclo parassitario che si manifesta con la caduta della febbre nella malaria, le successive irradiazioni non potranno che pronunziare questo fatale peggioramento.

Nelle maggiori dosi o allorquando la sensibilità attuale dell'organismo sia elevatissima si avranno invece decisi, gravi insuccessi, da mettersi evidentemente in rapporto a diminuzione delle resistenze organiche per lesione degli organi a cui la difesa dell'organismo è demandata.

Le osservazioni che abbiamo esposte mettono in luce il valore della tesi sul radioeccitamento da me sostenuta.

Infinite esperienze comprovano oggi la verità delle idee che ho esposte a base della mia ipotesi.

Dal campo sperimentale l'Istituto che ho fondato ha portato queste idee nel campo della pratica attuazione.

I casi di applicazione in malattie infettive raggiungono ormai il numero rilevantissimo; le applicazioni sono state fatte generalmente nella malaria.

Non affermo tutti i casi siano stati terapeuticamente favorevoli, ma questo mi è lecito asserire: che seguendo l'ipotesi che è base della scuola, si riesce a renderci conto della varia natura delle reazioni, mettendole in rapporto alla dose usata ed alla suscettibilità con cui l'organismo reagisce.

* * *

L'argomento che ho illustrato è di una vastità che richiede molto maggior spazio e documentazione per essere esaurientemente trattato. E se gli argomenti presi in esame furono meno ordinatamente trattati qui, mi si vogliano concedere le attenuanti in considerazione del poco spazio nel quale ho dovuto riassumere una materia così vasta.

Un'ultima osservazione.

Questa memoria si ispira ad una critica spassionata verso l'opera del Maoukhine. Il medico Russo ha indubbiamente un grande merito di avere intravista una grande verità.

E se io qui mi sono soffermato a mettere in evidenza tutti gli errori della sua concezione, vi sono stato costretto non per mettere in rilievo le profonde divergenze che dividono le due diverse nostre concezioni ma per mettere un argine al dilagare di un errore specialmente in Francia dove la teoria del M., dopo 10 anni di sonno, è stata resuscitata dalle mie pubblicazioni sul potere imminente delle radiazioni.

Sono profondamente persuaso che la radioterapia eccitante, sotto la guida della mia ipotesi che presento, può fornire un ausilio prezioso contro le malattie infettive e specialmente contro la malaria e tubercolosi.

Sono anche persuaso, incrollabilmente persuaso, che con la tecnica di Ma-noukhine non si arriverà mai ad un risultato definitivo.

E di fronte al rinnovarsi di un errore che doveva già ritenersi provato dall'esperienza, ho sentito il bisogno di ripetere le mie idee, anche a costo di esporle in maniera incompleta e manchevole.

Discussione

Rossi. — Prega il Pais di precisare la tecnica che egli ha seguito nella terapia dei malarici cronici e chinino-resistenti.

Ceresole. — Gli sia permesso di intervenire, dacchè i primi esperimenti di radioterapia sulla malaria vennero dal Pais iniziati a Venezia e controllati dai Clinici degli Ospedali di questa città. Egli è convinto della bontà del metodo Pais, tanto che questo metodo oggi viene usato correntemente per i malarici inviati dal Comitato provinciale di Venezia per la lotta antimalarica, e si può considerare che faccia parte del metodo ufficiale di lotta in questa provincia.

Secondo l'O. bisogna distinguere i casi di malaria acuta e quelli di forma cronica e di prima manifestazione. Nei primi egli non usa i raggi X, perchè si ottengono risultati troppo incerti; nelle altre due forme applica i raggi X in piccolissime dosi sulla milza e sul midollo osseo, con l'intento di risvegliare speciali reazioni dell'organismo e ne ottiene risultati benefici. Il Ceresole afferma che con dosi terapeutiche ordinarie si possono apportar gravi danni sui malati. Le dosi minime usate col metodo Pais possono valutarsi ad $\frac{1}{30}$ di H per ogni seduta.

Fornario. — Ha sentito fissarsi con molta insistenza sulla formula dei leucociti come reazione radioterapica. Egli pensa che il processo di reazione non può valutarsi col semplice studio delle modificazioni leucocitarie.

Ponzo. — Desidera qualche delucidazione sopra tutto sulla parte fisica del metodo usato dal Pais nella radioterapia della malaria. Egli infatti non s'è ancor reso conto della dose che in ultima analisi è stata portata nell'interno dell'organismo.

Ha udito che si tratta di dosi minime. Ora, che egli sappia, non vi è nessun strumento atto a compiere tale misurazione in modo rigorosamente esatto.

Biffi. — Prega anche lui il Pais di dare delucidazioni precise specialmente sulla parte tecnica di quella che lui chiama la terapia sociale e che tutti i radiologi di professione dovrebbero essere in grado di praticare.

Durante la discussione sulla terapia della malaria, essendo insorto un grave dissenso tra il Dott. Pais e il Dott. Simeone d'Arman, che rivendicava al compianto D.^r Domenico suo padre, le prime prove e successi sulla radioterapia della malaria, venne, per autorizzazione del Congresso, incaricato il Presidente della Società, Prof. Bertolotti, a nominare un giuri d'onore per l'esame della vertenza. I risultati di questo giuri saranno pubblicati nel *Giornale di Radiologia Medica*.

Pais. — Rispetto alla tecnica che gli vien chiesta dice che nella radioterapia della malaria egli usa un apparecchio il più possibilmente costante nel suo funzionamento, pratica sulla milza sedute brevissime, anche di 30 m^s, con raggi di 12-15 cent. di S. E., filtrando con 3-4 millimetri di alluminio e con un'intensità nel secondario di un decimo di M. A., mantenendosi ad una distanza di circa 27 centimetri dalla cute.

70606



