

34. TERAPIA DELLA MALARIA.

Chi ha letto e meditato l'opera insigne di Marchiafava e Bignami non potrà trovare molte cose originali in quanto mi accingo ad esporvi.

Ho voluto avvertire subito l'incauto che avesse prestato fede a coloro che definiscono *sorpassata* l'opera monumentale dell'antica scuola Romana ed attendesse di udire cose peregrine e nuove che raramente si ha il privilegio di poter annunziare.

Volendo quindi discorrere della terapia della malaria, con l'intento di fare cosa utile, riassumerò il pensiero di quei grandi Maestri — non per rivendicare l'opera loro che sarebbe inutile fatica per la scienza — ma per chiarire i principi su cui si basa tuttora la moderna terapia della malaria e per mettervi in grado di misurare quanto esista di originale in alcuni recenti lavori che agli occhi ignari svelarono nuovi indirizzi terapeutici.

« Prima di intraprendere a tentare la cura dell'infezione malarica — scrivono Marchiafava e Bignami — sarà utile occuparci della guarigione spontanea cioè della guarigione che avviene senza il rimedio specifico, per virtù dei poteri naturali dell'organismo ».

La guarigione spontanea delle malattie infettive si inizia quando nell'organismo si determinano quelle relazioni difensive che costituiscono la immunità. La guarigione spontanea della malaria era ben nota ai medici antichi e costituì la sola aspirazione della medicina antica finchè non si conobbero le proprietà terapeutiche della corteccia di china.

La guarigione spontanea si osserva più di frequente nella terzana benigna, più di rado nella quartana e più raramente ancora nella terzana maligna, ove la gravità dei sintomi induce ad un pronto intervento curativo.

Non risulta dall'esperienza di Marchiafava e Bignami, nè dalla nostra, che possa verificarsi la guarigione spontanea di un attacco pernicioso di terzana maligna: abbiamo difatti osservato che avvenne costantemente l'esito letale in tutti i casi di perniciosa non curata.

La guarigione spontanea si compie con una diminuzione graduale degli attacchi febbrili fino alla cessazione: qualche volta compaiono recidive entro i primi 2-3 mesi e poi di regola si ha la guarigione clinica definitiva.

Se invece di affidare la guarigione alle forze difensive dell'organismo interveniamo con medicamenti specifici, allora l'immunità compare in un tempo più lungo.

Qualche volta l'organismo non è in grado di reagire contro le molteplici infezioni ed allora può comparire la cachessia malarica, che *rappresenta lo stadio più avanzato del deperimento organico prodotto dall'infezione malarica.*

In questi casi le cellule appartenenti al sistema reticolo-endoteliale dopo aver fagocitato detriti di parassiti e pigmento, cadono in necrosi: dapprima si rigonfiano, si arrotondano, poi si distaccano e passano negli spazi sanguigni, che prima rivestivano, col carico assorbito che appare più o meno alterato. Gli spazi vuoti lasciati da queste cellule vengono riempiti con grande rapidità da cellule giovani, che debbono supplire alla funzione di quelle danneggiate, ma anche le cellule neoformate si infarciscono rapidamente di pigmento e di detriti di parassiti ed a loro volta cadono in necrosi. All'iperplasia del sistema reticolo-endoteliale — che non raggiunge il suo scopo a cagione della continua distruzione dei suoi elementi — si accompagna una diminuita formazione sanguigna: si ha cioè un'anemia a tipo aplastico.

Nelle infezioni recenti da *P. immaculatum*, sopra tutto al terzo od al quarto accesso, può manifestarsi un attacco pernicioso, che spesso riesce letale malgrado le nostre cure.

« Noi sosteniamo — dice Marchiafava — che è specialmente negli organismi vergini da una infezione malarica pregressa che i parassiti estivo-autunnali si moltiplicano con maggiore attività, raggiungendo talora quantità enormi e svolgono una maggiore virulenza, onde lo sviluppo della perniciosità. Con la persistenza della infezione malarica l'organismo acquista una immunità relativa, parziale contro la perniciosità della infezione stessa, come n'è dato giornaliero esempio dagli abitatori delle regioni malariche ».

Per ciò gli attacchi perniciosi dei nostri climi si osservano nell'estate e nell'autunno e raramente nel gennaio. Calcolando che le ultime infe-

zioni da *P. immaculatum* avvengono alla fine di ottobre, si può dedurre che nella terzana maligna occorrono almeno due mesi prima che si stabilisca un sufficiente grado di immunità da proteggere l'organismo contro un attacco pernicioso.

IMMUNITÀ.

Estese ricerche sull'immunità nella malaria venivano compiute nello stesso periodo di tempo in cui le scoperte di Aschoff nobilitavano la funzione del tessuto connettivo, che dal semplice rango di tessuto di sostegno assumeva l'importanza di un sistema digestivo, diffuso in tutto l'organismo, a cui è affidata la nutrizione dei tessuti e la loro integrità. L'immunità è quindi connessa con questo sistema cellulare, ammassato in grande quantità nella milza e nel fegato, e ad esso spetta il compito di produrre gli anticorpi, che si trovano presenti nel siero degli animali immunizzati, e di detergere il letto vasale dalle scorie che si producono durante i processi infettivi.

L'organismo reagisce quindi all'introduzione di antigeni secondo leggi costanti, per cui l'organismo diviene in grado di assimilare e di eliminare le sostanze introdotte per via enterale e parentelare. Tali anticorpi sono presenti nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale ove vengono prodotti, e negli umori che le circondano, per cui l'immunità cellulare e umorale sono l'espressione di uno stesso fenomeno e non possono sussistere indipendentemente.

Siccome nell'infezione malarica la fagocitosi rappresenta uno dei fenomeni più appariscenti, così alcuni considerarono l'immunità un puro fenomeno fagocitario, semplificando artificiosamente un fatto che le ricerche nel campo batteriologico avevano già rivelato di natura assai complessa.

Recentemente fu dimostrato che nelle infezioni da plasmodi compaiono nel sangue gli stessi anticorpi che si osservano nelle infezioni batteriche (precipitine, agglutinine, sostanze parassiticide), per cui dobbiamo concludere che, anche nelle infezioni protozoarie, immunità cellulare ed immunità umorale sono due fenomeni affini che si svolgono contemporaneamente e conducono ugualmente alla disintegrazione dei parassiti ma in sede diversa: negli umori e nelle cellule.

Dobbiamo per considerare che i protozoi sono organismi costituiti da una sola cellula che adempie a tutte le funzioni della vita compresa quella di produrre reazioni protettive, che nei metazoi sono affidate a gruppi cellulari definiti. I protozoi possono quindi diventare resistenti alle sostanze tossiche con cui vengono a contatto o produrre fermenti difensivi: così i tripanosomi diventano resistenti all'arsenico perchè acquistano la proprietà di non assorbire il medicamento, allo stesso modo che l'uomo si abitua a questo veleno perchè l'epitelio intestinale diviene inadatto ad assorbirlo. A loro volta i parassiti possono immunizzarsi contro l'azione degli anticorpi disintegrativi prodotti dalla reazione dell'organismo infetto.

Da ciò dipendono le recidive e la difficoltà di dimostrare sostanze protettive nel siero del sangue dei malarici, perchè si formano tanti anticorpi quanti sono i ceppi di recidiva.

Si determina così una lotta con esito alterno fra parassita ed ospite, nella quale un avversario cerca di disarmare l'altro adattandosi al suo metodo di attacco.

Di regola nella terzana benigna gli attacchi degli stipiti di *recidiva* appaiono sempre meno violenti finchè, entro tre-quattro mesi, l'organismo umano ha un deciso sopravvento sui parassiti e si determina la guarigione.

A questo punto il parassita è vinto ma sopravvive allo stato latente, innocuo per l'organismo infetto. Ora quando un virus vive allo stato latente in un organismo, ogni nuova aggressione da parte di un virus, della stessa specie, incontra una resistenza.

Sergent e collaboratori proposero il nome di *premunizione* per designare questo grado di resistenza che oppone l'organismo infetto ad ogni superinfezione da parte di un microbo della stessa specie.

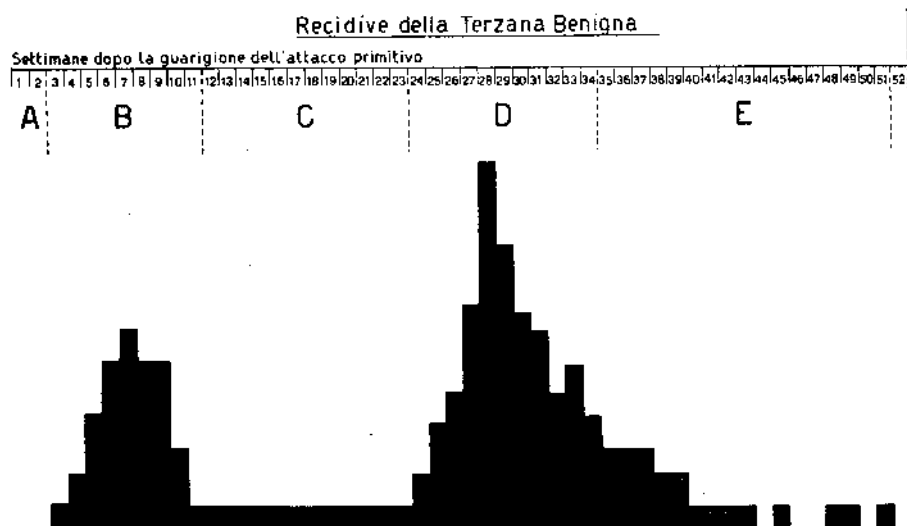
Considerando però che le reazioni protettive che si manifestano nell'organismo non differiscono essenzialmente nelle malattie batteriche ed in quelle protozoarie, noi riteniamo utile conservare il nome di *immunità* anche per le reazioni protettive che si determinano nell'organismo infetto da protozoi.

RECIDIVE.

Man mano che si sviluppa la reazione difensiva dell'organismo gli attacchi febbrili si diradano seguendo leggi che furono precisate da James nella malaria indotta nei paralitici.

Le recidive della terzana benigna costituiscono ancora un mistero: esse compaiono dopo un tempo abbastanza definito e la loro comparsa non ha nessun rapporto con la stagione, col clima o coi cambiamenti atmosferici.

James ha studiato le recidive nella terzana benigna in 107 casi di malaria indotta ed ha riassunto i risultati nel grafico che riporto. Egli ha osservato che di regola c'è un periodo di 13 giorni (A) dopo la guarigione dell'attacco primario in cui non si osservano recidive o parassiti. Segue



GRAF. 1.

un periodo di 9 settimane (B) in cui si osservano numerose recidive e quindi un lungo periodo (C) in cui la malaria sembra guarita. A questo periodo ne succede uno ugualmente lungo (D), in cui la probabilità di recidivare è circa tre volte più che nei periodi precedenti (Graf. 1).

Non conosciamo nessun metodo curativo capace di prevenire le recidive di terzana benigna che si verificano 5-8 mesi dopo la guarigione dell'attacco primario.

Le lunghe cure invernali durante la pausa clinica della terzana benigna non hanno alcun successo. Come aveva osservato Bignami, spesso l'attacco esplode appena finisce la somministrazione del medicamento. Noi credemmo che un trattamento primaverile potesse ridurre le recidive primaverili, ma il più delle volte non ottenemmo che di differire l'attacco.

Analoghi risultati ottenne Backlock a Liverpool durante la grande guerra (1916-1917). Egli asserisce che il trattamento primaverile dei malarici provenienti dalla Macedonia impedì le recidive solo nel 4%.

Si dovrà quindi attendere la recidiva ed intervenire prontamente quando si verificano, produngando il trattamento per 5 giorni.

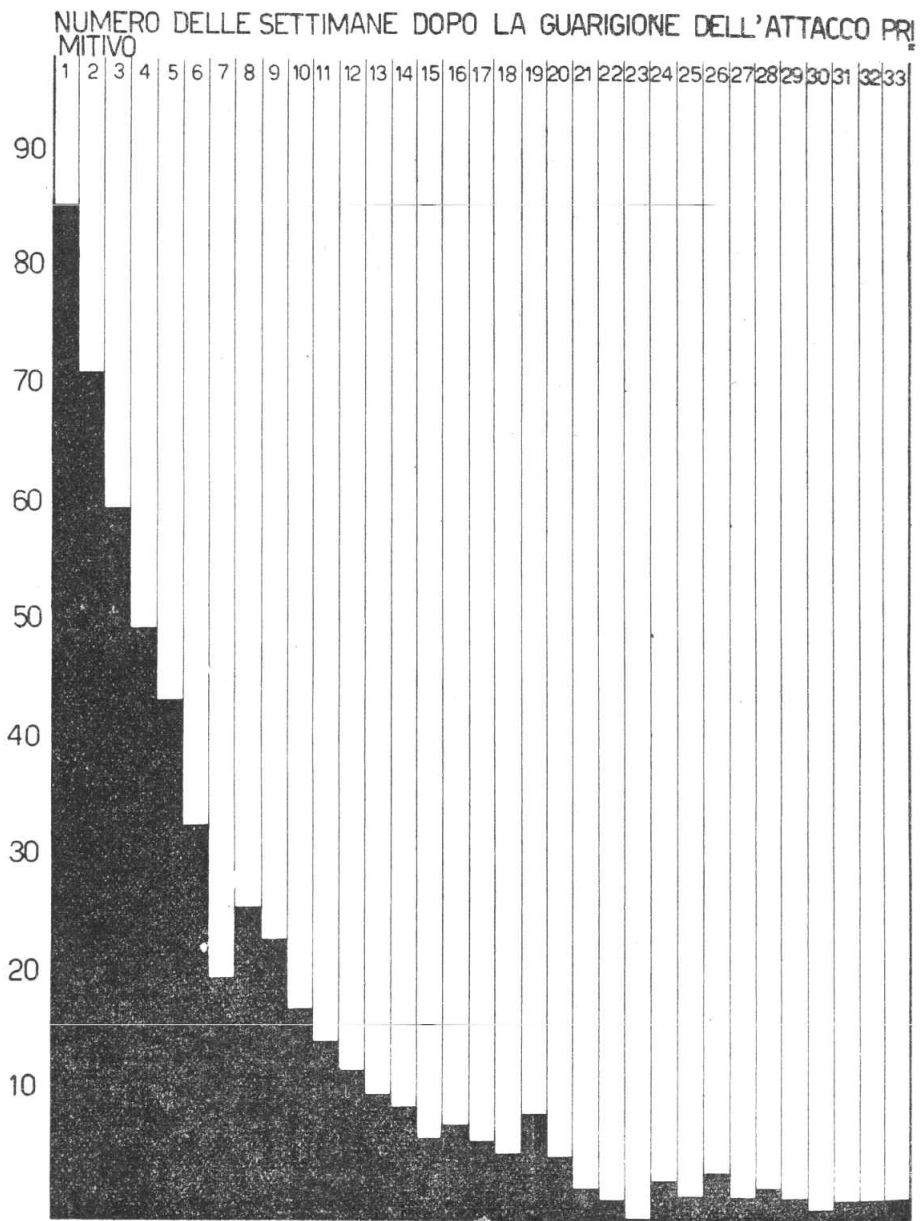
Invece le recidive della terzana maligna si diradano nelle successive settimane dopo la guarigione dell'attacco primitivo. Sono frequenti e gravi nelle prime 8-10 settimane, successivamente gli attacchi febbrili diminuiscono di gravità e si diradano fino a scomparire in un periodo di 6-8 mesi. (Graf. 2).

Le osservazioni di James costituiscono una conferma sperimentale di quanto Marchiafava e Bignami avevano osservato cinquant'anni prima nell'Agro Romano: « Si è osservato — scrivono Marchiafava e Bignami — che mentre la infezione estivo-autunnale va attenuandosi e decrescendo nella frequenza degli accessi e nel suo reperto parassitario dall'inverno alla primavera, la infezione terzanaria benigna va nello stesso periodo aumentando di frequenza e raggiunge il massimo in primavera, onde la epidemia primaverile di terzana benigna ».

Pertanto siccome le recidive di terzana maligna sono frequenti e gravi nei due mesi successivi alla guarigione dell'attacco primario, si cercherà di prevenire questo gruppo di recidive prolungando il trattamento per 8-10 settimane. Durante questo periodo di tempo dosi curative di chinina somministrate due volte la settimana, il giovedì e la domenica, saranno sufficienti a proteggere il malarico da attacchi perniciosi. Successivamente non so quanto sia utile per l'individuo e per la società insistere nella cura, perchè cessa il pericolo di un attacco pernicioso, le recidive non sempre compaiono e la trasmissione della malaria nelle nostre regioni, cessa di regola alla fine di ottobre.

Perciò anche per la terzana maligna, dopo 8-10 settimane dalla cura dell'attacco primitivo, si limiterà il successivo intervento curativo alla somministrazione di medicinali ricostituenti e si interverrà prontamente con medicinali antimalarici solo quando compaia una recidiva o segni premuntori di una possibile recidiva (stanchezza, cefalea).

La malaria indotta a scopo terapeutico non ci ha fornito conoscenze più precise sul decorso clinico dell'infezione quartenaria di quanto ci hanno trasmesso Marchiafava e Bignami. La quartana può recidivare per



GRAF. 2.

molti anni in tutte le stagioni e malgrado cure prolungate ed intense: perciò abbiamo abbandonato i lunghi periodi curativi. Dopo la cura dell'attacco primitivo, si ricorre a ricostituenti e si interviene di nuovo con me-

dicamenti antimalarici all'apparire di ogni recidiva. L'aggiunta di 2 cgt. di plasmochina ai comuni medicamenti antimalarici per tre giorni consecutivi od a giorni alterni, avendo cura di non superare la dose complessiva di cgt. 6, giova alla cura dell'attacco e riduce il numero delle recidive.

GENESI DELLE RECIDIVE.

In questi ultimi tempi si è discusso sulla patogenesi delle recidive ma nessun fatto nuovo ha finora modificato quanto in proposito scrissero Marchiafava e Bignami, che fedelmente trascrivo: « dai fatti noti e dalle induzioni che se ne possono trarre, ci è consentito farsi un'idea del come si preparino ed avvengano le recidive. Tanto dopo la guarigione spontanea quanto dopo la medicinale, i parassiti non si vedono più nel sangue, o se ne vedono per alcuni giorni le forme non febbrigene, ma i parassiti febbrigeni ritornano a vedersi nel sangue coi nuovi accessi. Ora, poichè la durata degli intervalli di apiressia, nella maggioranza dei casi, si aggira intorno a quella della incubazione, spontanea ed anche sperimentale, si è condotti a ritenere che il tempo fra la prima invasione e la recidiva, e fra le singole recidive si debba considerare come un periodo di incubazione, cioè come il tempo necessario affinchè i parassiti sopravvissuti, per una speciale loro resistenza o per altre ragioni, all'azione del rimedio o ai mezzi di difesa dell'organismo, raggiungano, moltiplicandosi, quella quantità che è necessaria a produrre la febbre. Con questa interpretazione si può spiegare la variabile durata del periodo di apiressia: secondo che la quantità dei parassiti sopravvissuti è maggiore o minore, più breve o più lungo sarà il periodo di apiressia ossia di incubazione, come avviene nella infezione malarica sperimentale secondo la quantità del materiale inoculato. A questa interpretazione conduce anche il fatto (come fanno riflettere Bignami e Bastianelli, i quali sono i sostenitori della ora esposta interpretazione delle recidive), che le quartane e terzane semplici, doppie e triple recidivano spesso con la stessa varietà del tipo, ossia con lo stesso numero di generazioni parassitarie. La qual cosa non potrebbe avvenire se non sopravvivesse costantemente una parte di ciascuna generazione parassitaria, e se questa non conservasse la propria individualità ritmica nel tempo delle apiressie. »

Questo fatto è messo in evidenza da Lucy Graves Taliaferro nel suo studio biometrico del ciclo di vita del *Proteosoma relictum* degli uccelli. La precisa ed accurata ricercatrice ha rilevato che quando, dopo la scomparsa dei parassiti, questi ritornano a vedersi nel sangue, dopo una iniezione di adrenalina, non solo mantengono la stessa durata del ciclo, ma ricompaiono dopo un intervallo multiplo del ciclo, come se, durante la latenza, lo sviluppo asessuale non si fosse mai interrotto, ma avesse continuato nello stesso ritmo, sebbene non si rinvenissero parassiti circolanti.

Ma nelle recidive che avvengono con intervalli di apiressia alquanto più lunghi di quelli della comune incubazione, si può forse spiegare la lunga durata dei periodi di latenza, pensando che uno scarsissimo numero di parassiti mantengano l'infezione, ed ammettendo che per i mezzi di difesa (finora ignoti nella malaria, ma realmente esistenti, come è dimostrato dalle guarigioni spontanee), la moltiplicazione dei parassiti sopravvissuti per un certo tempo non avvenga che in piccola proporzione, e che soltanto, ci sia lecito dirlo, dopo aver sostenuto una lotta per l'esistenza, valgano i parassiti a raggiungere quel numero capace di dare la recidiva della febbre ».

James per lunghi anni sostenne che i plasmodi dovevano avere una fase di sviluppo nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale, dove i parassiti potevano permanere a lungo e fuoriuscire ad intervalli per dar luogo alle recidive. Golgi aveva già intuito la possibilità di un ciclo eso-eritrocritico dei parassiti della malaria umana ma non poté darne una sicura dimostrazione. Finchè Huff (1930) osservò che il *Plasmodium elongatum*, da lui scoperto, aveva uno stadio di sviluppo nelle cellule progenitrici del sangue, che in successive ricerche descrisse con maggior precisione. Successivamente venne descritto uno stadio di sviluppo endoteliale per altri parassiti della malaria aviaria (*Plasmodium relictum*, *Plasmodium gallinaceum*, *Plasmodium cathemerium*, *Plasmodium circumflexum*), ed è verosimile che altre specie di parassiti aviari conservino in diverso grado la proprietà di svilupparsi nei tessuti.

Studiando nei passerii lo sviluppo del *P. praecox (relictum)*, durante lo stadio cronico dell'infezione, si osservano recidive parassitarie durante le quali è possibile ottenere l'infezione dei *culex* senza riscontrare lo sviluppo del parassita nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale, sacrificando il passero subito dopo la puntura dei *culex*.

Si può quindi dedurre che lo sviluppo dei plasmodi avviarsi nelle cellule del sistema reticolo- endoteliale rappresenta un ricordo ancestrale più importante per la filogenesi che per l'esistenza di questi parassiti: si tratta, cioè, di un relitto di un carattere primitivo anteriore alla differenziazione di un intero gruppo di specie affini.

Questi ritorni al primitivo ciclo di sviluppo sono più comuni nei plasmodi degli animali aventi globuli rossi nucleati che nei plasmodi degli animali aventi globuli rossi senza nuclei. Difatti non ho ancora riscontrato forme apigmentate *nelle infezioni della scimmia da Plasmodium knowlesi e nella malaria dell'uomo, nè altri ha dato una dimostrazione scientifica dell'esistenza di un ciclo di sviluppo di questi parassiti nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.*

Allo stato attuale delle nostre conoscenze non possiamo quindi mettere in rapporto le recidive delle febbri malariche con lo sviluppo dei parassiti nelle cellule dei tessuti. Anzi i risultati delle nostre indagini confermano ancora il giudizio di Marchiafava e Bignami sulla genesi delle recidive. Avendo splenectomizzato un *Macacus rhesus*, in cui l'infezione era latente da due anni, trovammo la milza piena di pigmento come nelle scimmie morte dopo una prolungata infezione. Evidentemente in questi due anni si svolgeva regolarmente il ciclo endoeritrocitico, mantenuto entro limiti così tenui dalle reazioni immunitarie dell'organismo, da non rendere manifesti i parassiti nel sangue periferico coi nostri mezzi di indagine.

AZIONE DEI MEDICAMENTI SUI PARASSITI MALARICI.

Golgi, dopo aver scoperto il rapporto fra ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed il periodico succedersi degli accessi febbrili e dopo aver osservato che ai diversi tipi di febbre corrispondono specie diverse di parassiti malarici (1886), rivolse la sua attenzione al modo di agire della chinina sui parassiti (1888).

Queste osservazioni — scrive lo stesso Golgi — tendono a fornire una spiegazione scientifica e ad attribuire caratteri di razionalità a precetti i quali, tradizionalmente ammessi come utili alla pratica, ciò non di meno finora non ebbero che un fondamento empirico.

Per quanto riguarda l'influenza della chinina sulle varie specie parasitarie, Golgi deduce dalle sue osservazioni che « *i parassiti della terzana*

nello stadio del loro accrescimento endoglobulare vengono influenzati dalla chinina molto più facilmente che i parassiti della quartana nel corrispondente periodo dell'accrescimento endoglobulare ».

Ne deriva il principio che la chinina spiega un'azione differente a seconda delle specie parassitarie.

Successivamente Golgi stabilì che l'azione della chinina varia a seconda dello stadio di sviluppo in cui trovansi i parassiti prima della somministrazione della chinina. Stimo opportuno riprodurre le sue conclusioni per poter intendere i principi terapeutici da Lui dedotti:

« ... I parassiti malarici sentono in misura molto diversa l'azione della chinina a seconda dello stadio di sviluppo in cui si trovano: e precisamente essi sentono tale azione con rapidità ed intensità decrescenti come segue:

1) Sulle forme più giovani immediatamente derivanti dal processo di segmentazione e sporulazione: queste infatti, non compariscono più quali forme giovani endoglobulari per la preparazione di un altro accesso. Sorprese nel loro stato nascente, esse sono nel modo più sicuro uccise dal farmaco antimalarico.

2) Sulle forme di sviluppo più avanzate, anzi prossime alla maturazione (con quasi completa consumazione globulare), ma nelle quali non è ancora incominciato il processo di suddivisione o di differenziamento del protoplasma, processo che ha per risultato finale la segmentazione.

3) Sulle forme giovani, che già hanno invaso i globuli rossi, ma che essendo nell'inizio dello sviluppo, sono circondate, e per così dire, protette da un grosso strato di sostanza ».

« Golgi, volendo a questo punto tradurre in proposizioni, le quali abbiano un valore clinico, i risultati di queste indagini, giunse alla conclusione che la chinina se arriva a contatto dei parassiti malarici, quando in essi siano avviate le interne modificazioni che devono mettere capo alla segmentazione (sporulazione), come non arresta lo sviluppo dei detti parassiti, così non vale ad impedire il prossimo accesso febbrile; viceversa in condizioni siffatte, essa spiega la massima sua azione sulla giovane generazione parassitaria, derivante dalla sporulazione, la quale, se la dose del farmaco che trovasi in circolo è sufficiente, viene per tal modo distrutta. In ciò sta il fondamento del classico precetto di somministrare la chinina, tre, quattro, cinque ore prima dell'accesso ».

Considerando l'importanza scientifica e pratica delle conclusioni di Golgi, abbiamo cercato di *ampliare le sue ricerche con altro materiale di studio*, come egli stesso raccomandava.

Coadiuvato dai miei collaboratori (Sant'Ana Queiroz, Archetti), ho potuto stabilire quanto ho riassunto nello schema grafico che riporto (graf. 3).

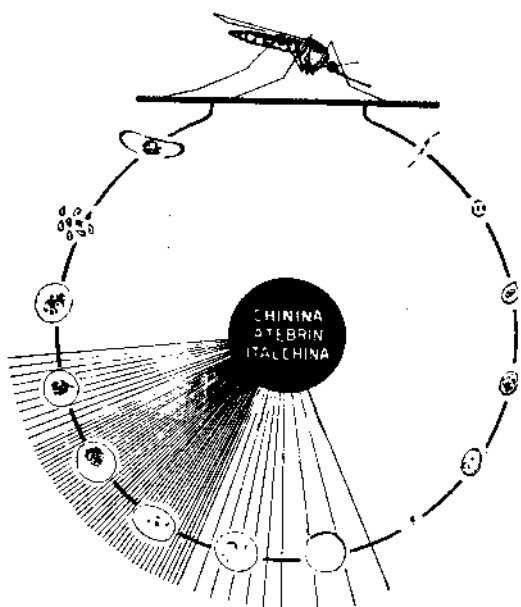
a) La chinina non agisce sugli sporozoit e sulle fasi extracellulari di sviluppo degli sporozoit che si osservano nelle prime 30 ore dalla inoculazione.

b) I medicamenti non esplicano alcuna azione sui merozoiti nascenti liberi nel plasma e sui parassiti endoglobulari quando, compiuta la suddivisione della cromatina, cominciano le trasformazioni che caratterizzano il processo schizogonico.

c) I medicamenti agiscono lentamente sui piccoli anelli; agiscono invece prontamente sui parassiti in via di sviluppo e quando si inizia la divisione della cromatina; agiscono più lentamente nelle fasi successive.

Da queste ricerche si deduce che la chinina non agisce sui parassiti malarici in tutte le fasi extraglobulari del loro sviluppo e nell'ultima fase intraglobulare quando, compiuto il processo schizogonico, il globulo rosso può considerarsi completamente distrutto.

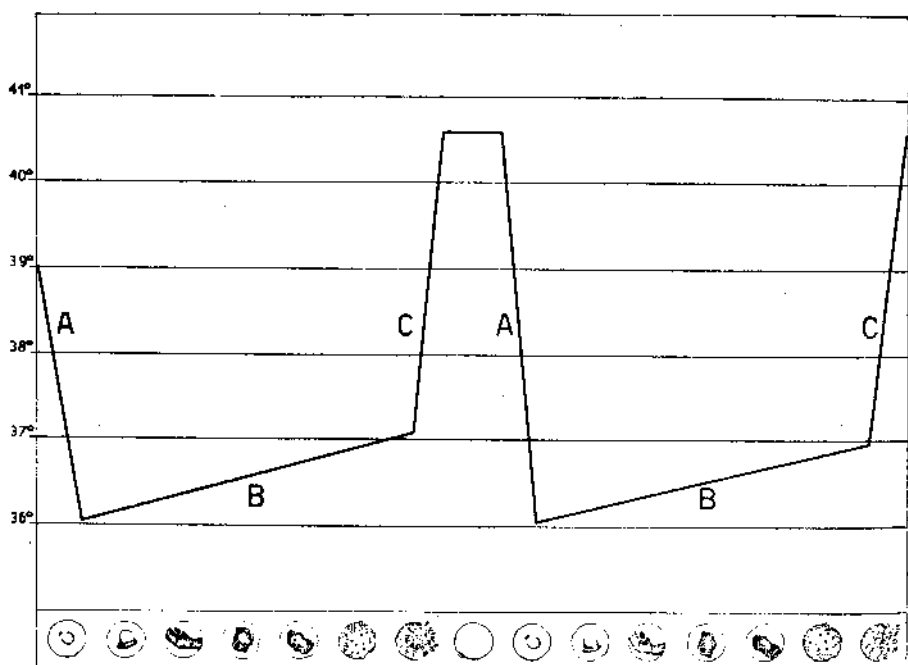
In armonia coi risultati delle nostre ricerche si deve pertanto modificare la proposizione di Golgi di somministrare la chinina qualche ora prima dell'attacco febbrile. Difatti, se consideriamo lo sviluppo dei parassiti malarici nel diagramma che riporto (graf. 4), per rendere più chiara la mia esposizione, vedrete che il processo di divisione della cromatina si inizia e si svolge sopra tutto nel giorno di apiressia. Siccome la chinina ed i prepa-



GRAF. 3.

rati acridinici sono particolarmente attivi sui parassiti malarici durante le prime fasi di sviluppo endoglobulare, così ne deriva il *principio che il momento migliore per somministrare questo medicamento sarà il giorno di apiressia.*

SVILUPPO E SCHIZZOGONIA DEI PARASSITI MALARICI IN RAPPORTO ALLA TEMPERATURA
NELLA FEBBRE TERZANA BENIGNA



GRAF. 4.

Somministrando la chinina in questo periodo di tempo si ha la possibilità di arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici e di impedire l'accessi successivo.

Siccome però, i parassiti malarici non sono sulla stessa linea di sviluppo ma presentano qualche differenza di età fino a dover considerare talvolta varie generazioni, così ne deriva l'opportunità di continuare il trattamento nei giorni successivi per un periodo di almeno cinque giorni.

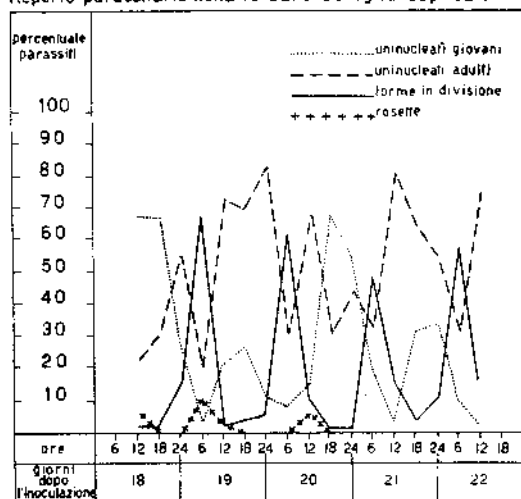
Le osservazioni da cui ho dedotto i principi suesposti si riferiscono alla terzana benigna semplice, in cui gli accessi febbrili, che si rinnovano a giorni alterni, sono in rapporto col ciclo evolutivo (che si compie in due giorni), di una sola generazione di parassiti. Se non che questo caso,

come osserva Golgi, non costituisce la regola generale, ma anzi con altrettanta e forse maggiore frequenza, si osservano casi più complessi.

Le osservazioni compiute da altri e da noi sulla malaria indotta hanno dimostrato che la terzana benigna primitiva, sopra tutto se inoculata per mezzo di zanzare infette, si presenta spesso sotto forma di terzana duplicata, che si manifesta con accessi quotidiani di uguale intensità oppure di intensità diversa: l'uno più forte e l'altro più leggero.

Ai due accessi che si succedono ad un giorno di distanza, corrispondono due diverse generazioni parassitarie che a lor volta raggiungono il completo sviluppo con un giorno di distanza: quando i due accessi sono di intensità diversa, l'uno più forte e l'altro più leggero, è facile constatare che a quello corrisponde un più abbondante reperto parassitario.

Reperto parassitario nella terzana benigna duplicata



GRAF. 5.

In questi casi, come si rileva dal grafico che riassume le nostre osservazioni (graf. 5), siccome le generazioni parassitarie non hanno uno sviluppo parallelo, ne deriva che i parassiti si presentano in varie fasi di sviluppo, per cui la chinina non esercita un'azione uniforme su tutte le forme parassitarie presenti. Tuttavia la chinina riesce a disordinare o a rendere disuguale lo sviluppo dei parassiti, qualche volta riesce ad attenuare, ritardare od impedire l'accesso successivo, che in ogni caso, ove si verifichi, sarà l'ultimo della serie quando si persista nella cura quotidiana per 5 giorni consecutivi.

Queste conclusioni dedotte dal trattamento di circa 300 casi di malaria indotta sono state confermate dai nostri collaboratori nei centri pratici di ricerca.

Nella quartana (*P. malariae*), il processo schizogonico si inizia nel primo giorno di apiressia, per cui la chinina sarà particolarmente attiva

quando sia somministrata in questo giorno. Siccome, però, la chinina ed i preparati acridinici agiscono in minor grado anche sui parassiti endoglobulari giovani, così nessuno vorrà rinunciare al vantaggio che ne deriva da un pronto intervento curativo appena declina l'attacco febbrile.

Lo studio dell'azione della chinina sul *P. immaculatum* è meno agevole perchè le varie fasi di sviluppo di questo parassita non possono seguirsi nel sangue periferico.

Il comportamento del *P. immaculatum* di fronte alla chinina si differenzia dal *P. vivax* per la maggior resistenza dei parassiti endoglobulari a questo medicamento. Si aggiunga che, mentre la chinina ed i preparati acridinici agiscono sui gametociti di *P. vivax*, essi non hanno nessuna azione sui gametociti del *P. immaculatum*, che conservano la proprietà di svilupparsi negli anofeli.

Affermando il principio che la chinina ed i medicinali acridinici agiscono in diversa misura sui vari stadî del ciclo evolutivo dei parassiti malarici, non si presuma di dedurre che la chinina debba essere somministrata soltanto quando sta per cominciare la divisione della cromatina, nel quale stadio, come dimostrammo, il parassita è più vulnerabile.

Ho anzi suggerito di iniziare il trattamento curativo della terzana benigna e della quartana appena declina l'attacco febbrile, per sfruttare anche l'azione che il medicamento esplica in minor grado e più lentamente sulle giovani forme endoglobulari. *Ma se ciò deve farsi nelle infezioni benigne, nelle infezioni gravi e perniciose, la chinina deve darsi subito, in qualunque stadio dell'accesso, appena il medico lo può: altrimenti, nell'attesa dell'apiressia, specialmente negli accessi protratti e nelle forme subcontinue si correrebbe il pericolo di darla troppo tardi.* (Marchiafava e Bignami).

Dopo quanto ho detto sul diverso comportamento dei vari stadi di sviluppo dei parassiti malarici di fronte alla chinina ed ai preparati acridinici, non sorprenderà di apprendere che esistono prodotti che agiscono sui gametociti e non sugli schizonti.

Così la plasmochina, somministrata in tenui dosi esercita una marcata azione sui gametociti di *P. immaculatum*, che diventano inabili all'ulteriore sviluppo negli anofeli, ed invece esercita una tenue azione sopra gli schizonti. Lo stesso medicamento agisce per breve tempo sui ga-

metociti di *P. vivax*: dopo 24 ore dalla somministrazione i gametociti non si sviluppano ulteriormente negli anofeli, ma dopo 48 ore riprendono il loro normale comportamento. A sua volta, l'azione della plasmochina è scarsa sugli schizonti di *P. malariae*, però l'aggiunta di questo medicamento alla chinina agevola il trattamento della quartana.

Lo studio dei medicamenti antimalarici ha poi rivelato che non solo attaccavano di preferenza un determinato stadio di sviluppo del parassita, ma che attaccavano determinate unità del nucleo del parassita.

Come è noto, il nucleo delle cellule germinali è costituito da numerose unità alcune delle quali presiedono alla vita vegetativa ed altre, che hanno ricevuto il nome di *geni*, trasmettono alle generazioni successive la struttura e le funzioni proprie della specie.

Somministrando cg. 6 di Certuna ed applicando gli anofeli 12 ore dopo, si osserva che le oocisti non arrivano a maturazione e dalla forma e dalle dimensioni che presentano si può dedurre che lo sviluppo si arresta dopo 72 ore. Ne deriva la deduzione che il medicamento nelle prime 12 ore non arriva a distruggere tutti i *geni* maschili e femminili, per cui la fecondazione è possibile, ma l'amfionte è vitale soltanto nel primo periodo fino al momento in cui abbandona la cavità dell'intestino medio ed arriva sotto la membrana elastico-muscolare.

La genetica ha rivelato in questi ultimi anni che esistono nelle cellule maschili e femminili destinate alla fecondazione, particolari *geni* che agiscono subito sul prodotto della fecondazione ed altri *geni* che agiscono sullo sviluppo qualche tempo dopo. Se questi ultimi *geni* vengono alterati, lo sviluppo cessa nel periodo in cui dovrebbe manifestarsi la loro influenza e l'individuo muore. Un caso notevole di questo genere si riscontra nelle piante in cui alle volte mancano i *geni* richiesti per la formazione della clorofilla, ma siccome la clorofilla è indispensabile per elaborare gli idrati di carbonio necessari allo sviluppo delle piante, così gli individui che sono privi di questi *geni* possono svilupparsi soltanto fino allo stadio in cui la nutrizione si compie a spese delle sostanze raccolte nel seme.

Ora l'amfionte dei parassiti malarici si sviluppa in due periodi differenti: il primo libero entro il lume dell'intestino ed il secondo nello spessore della tunica elastico-muscolare. Quando la digestione del sangue nel-

l'intestino medio è avanzata, l'ocinete comincia a penetrare fra le cellule epiteliali dell'intestino medio e dopo 48 ore lo troviamo nello spessore della membrana elastico-muscolare; quivi comincia ad arrotondarsi e dopo 72 ore lo troviamo ancora di forma ovalare. E' in questo secondo periodo che cessa lo sviluppo degli amfionti malarici provenienti da gametociti che hanno subito l'azione della Certuna per 12 ore.

Abbiamo stabilito che la chinina agisce in misura diversa:

a) a seconda dello stadio di sviluppo dei parassiti malarici;

b) a seconda delle specie parassitarie (*P. vivax*, *P. immaculatum*, *P. malariae*).

Ora dobbiamo considerare che ogni specie di parassiti malarici comprende differenti varietà che a loro volta reagiscono alla chinina in modo diverso. Possiamo avere varietà morfologiche e varietà biologiche: esistono varietà biologiche ogni qualvolta gli individui appartenenti alla stessa specie si possono dividere in gruppi distinti per i loro caratteri fisiologici, senza che si possano dimostrare corrispondenti differenze morfologiche.

Considerando la morfologia dei vari ceppi di *Plasmodium vivax* provenienti da regioni diverse; noi trovammo che variavano per grandezza, per il numero di merozoiti, per la proprietà di produrre una differente quantità di gametociti e che tali caratteri permanevano passando il parassita dall'uomo all'anofele e viceversa. Così il ceppo di *P. vivax* Madagascar, usato da James per la malaria indotta, si presentava in ogni stadio di sviluppo più piccolo di un ceppo di *P. vivax* dell'Italia del Sud. A sua volta il ceppo italiano produceva di regola minor numero di gametociti del ceppo del Madagascar.

Si può pertanto dedurre che esistono numerose varietà di *P. vivax* e che si passa per una serie di forme intermedie dal ceppo italiano al *P. ovale*.

Successivamente abbiamo osservato (Mosna), che il *P. vivax* proveniente dal Madagascar è più resistente alla chinina del *P. vivax* dell'Italia del Sud e che questo, a sua volta, è più resistente alla chinina del *P. vivax* dell'Italia del Nord.

Roberto Koch aveva già rivelato che le *febbri tropicali* propriamente dette non differivano per caratteri essenziali dalle febbri estivo-autunnali descritte dai malariologi italiani.

Nei riguardi della morfologia dei parassiti malarici non osservò evidenti differenze da consentire la separazione della specie in due varietà, ma nei riguardi biologici osservò che i ceppi tropicali di *P. immaculatum* cedevano facilmente alla chinina, mentre i ceppi italiani mostravano una singolare resistenza.

James giunse alle stesse conclusioni confrontando un ceppo di *P. immaculatum* proveniente dall'India con ceppi inviati da noi dal Lazio e dalla Sardegna. A sua volta Mosna mise in evidenza che un ceppo di *P. immaculatum* proveniente dall'Etiopia era più sensibile alla chinina di corrispondenti ceppi italiani e non determinava che rare recidive entro 2-3 mesi dalla guarigione del primo attacco.

Perchè in differenti regioni esistono differenti varietà dello stesso parassita? Noi sappiamo dalla botanica che ogni specie ha un centro di origine o centro genetico in cui si nota una eccezionale concentrazione di varietà ed una maggior ricchezza di caratteri: man mano che ci allontaniamo dal centro genetico di dispersione della specie, assistiamo ad una diminuzione delle forme sistematiche e ad un impoverimento dei caratteri del loro patrimonio genetico. Queste leggi che regolano la distribuzione delle piante spontanee e coltivate, hanno indubbiamente un valore biologico universale. Si ritiene che le regioni tropicali — probabilmente la regione etiopica — siano il centro genetico di dispersione dei parassiti malarici e quivi probabilmente, estendendo le indagini, troveremo una maggiore ricchezza di varietà delle tre specie conosciute. Da questo centro genetico ogni varietà ha subito una grande dispersione che ha portato all'isolamento geografico delle varietà più adatte ad un'area determinata. Ne deriva che nelle regioni sub-tropicali, in cui la trasmissione della malaria subisce una sosta annua di sette mesi, non poteva sopravvivere la varietà tropicale di *P. immaculatum* che non recidiva, oppure solo raramente, entro i primi 2-3 mesi dall'attacco primario. Si può pertanto concludere che man mano che ci allontaniamo dal centro di dispersione del *P. immaculatum*, troveremo una vasta area periferica che si estende alle regioni sub-tropicali in cui non può diffondersi che la varietà di *P. immaculatum* resistente al trattamento con chinina per almeno sette mesi.

Ne deriva la conclusione importante che nelle varie regioni possiamo trovare differenti varietà di parassiti malarici più o meno resistenti alla chinina od ai preparati acridinici, per cui non sorprenderà se i nostri schemi curativi non corrispondono a quelli raccomandati nelle differenti regioni del nostro emisfero.

LA RESISTENZA DEI PARASSITI MALARICI IN RAPPORTO ALL'INDIVIDUO.

In un lavoro classico sulle *febbri malariche estivo-autunnali*, Marchiafava e Bignami ricordano la diversa resistenza della febbre all'azione della chinina. Secondo gli AA. tale variabilità di resistenza all'azione del rimedio sarebbe più notevole nella terzana maligna di quanto non la sia nella quartana e nella terzana benigna.

Le ricerche successive compiute sulla malaria indotta a scopo terapeutico hanno dimostrato che la diversa azione della chinina poteva riferirsi alla differente resistenza dei parassiti, o al diverso grado di resistenza dell'individuo all'infezione.

Yorke, inoculando 2 centimetri cubici di sangue infetto a quattro paralitici, osservò la comparsa di parassiti nel sangue periferico rispettivamente al settimo, al decimo, quattordicesimo e quindicesimo giorno; ognuno dei 4 paralitici aveva opposto una differente resistenza alla moltiplicazione dei parassiti. L'azione inibitoria dell'organismo umano, osserva Yorke, appare evidente, considerando che i 2 centimetri cubici di sangue inoculato per via endovenosa a ciascuno dei 4 paralitici contenevano almeno 100 milioni di trofozoiti; se questi si fossero riprodotti regolarmente dopo 48 ore avrebbero raggiunto un numero pari alla metà dei leucociti ed in 10 giorni avrebbero superato il numero degli eritrociti, mentre invece si potè osservare rari parassiti nel sangue periferico solo dopo 7-15 giorni.

Si deve pertanto concludere che l'organismo umano possiede un vario grado di resistenza naturale contro l'invasione dei parassiti malarici da cui dipende, entro certi limiti, il prolungarsi del periodo di incubazione, la gravità ed il decorso dell'infezione.

Inoculando per mezzo di zanzare lo stesso ceppo di parassiti malarici a diversi paralitici abbiamo potuto precisare l'influenza dell'organismo nel determinare il quadro clinico. Lo stesso ceppo di *P. immaculatum*

raramente induce una terzana regolare, ma come avevano già osservato Marchafava e Bignami il tipo febbrile spesso si complica ed oscura da riuscire difficile riconoscere il tipo fondamentale. A seconda dell'intensità della reazione difensiva dell'organismo gli attacchi si prolungano e ravvicinano e varia la gravità dei sintomi (graf. 6).

A sua volta lo stesso ceppo di *P. vivax* può dar luogo ad un tipo febbrile quotidiano o nettamente terzanario (grf. 7).

Se poi passiamo ad osservare i grafici che rappresentano i tipi febbrili determinati dall'inoculazione dello stesso ceppo di *P. malariae*, osserveremo una singolare varietà: può esordire con attacchi quotidiani ed assumere poscia il tipico decorso quartanario e viceversa; qualche altra volta si manifesta con attacchi che si ripetono ogni 5-6 giorni (graf. 8).

Di regola le infezioni da *P. immaculatum*, *P. vivax* e *P. malariae* assumono quando recidivano il tipo febbrile regolare, rispettivamente terzanario o quartanario.

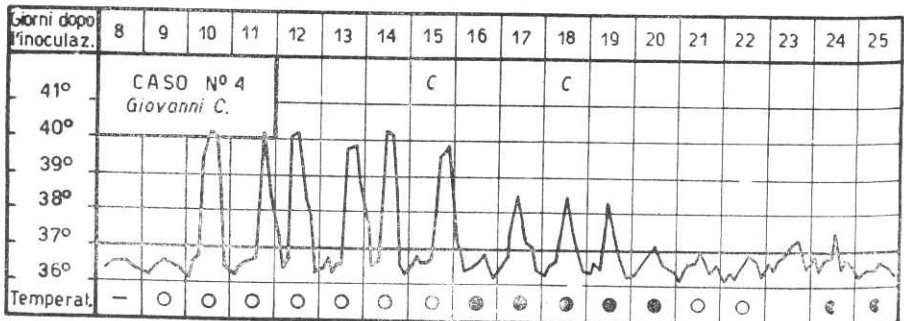
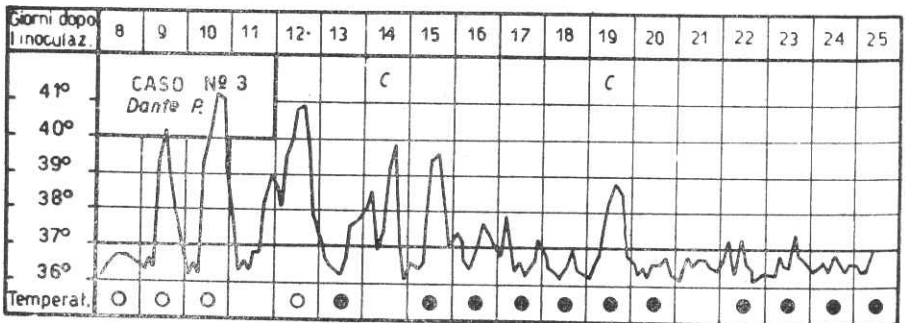
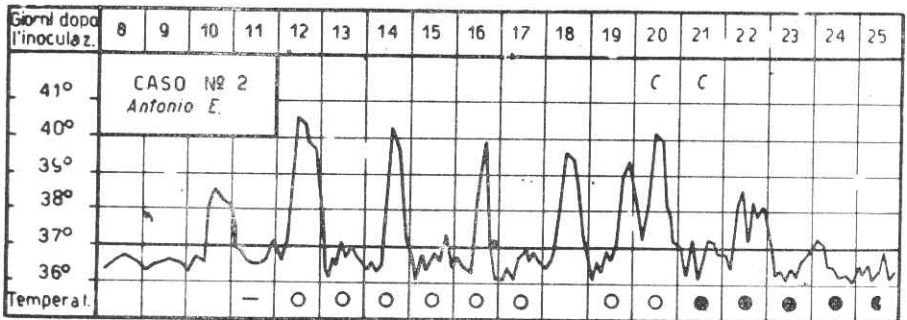
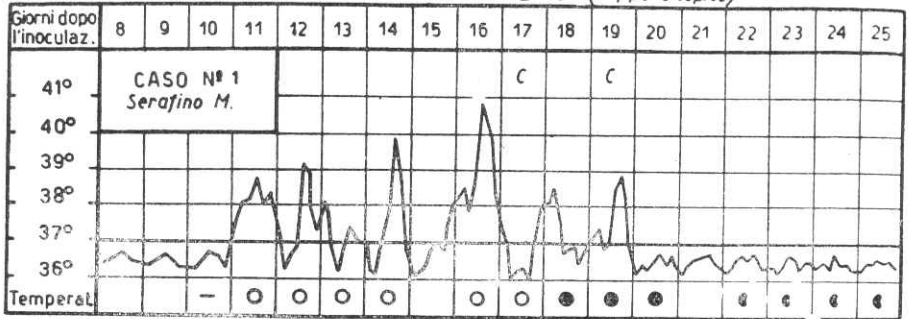
Le infezioni da *P. vivax* che esordiscono con accessi terzanari presentano una minor gravità di sintomi ed hanno tendenza a guarire spontaneamente. Poichè ciò si verifica anche nelle recidive quando nell'organismo compaiono le reazioni difensive specifiche, dobbiamo ritenere che il manifestarsi dell'infezione con un tipo febbrile terzanario denoti la maggior intensità delle reazioni difensive naturali dell'organismo.

A seconda del grado di intensità delle reazioni naturali difensive dell'organismo e della capacità di sviluppare quelle specifiche, l'infezione assumerà un diverso grado di gravità che spiega l'efficacia non sempre uniforme dei nostri interventi curativi.

Ciò suggerisce la necessità di intervenire prontamente nella cura delle infezioni da *P. immaculatum* per proteggere l'integrità dei tessuti da cui dipende le reazioni protettive dell'organismo e quindi il successo del nostro intervento curativo.

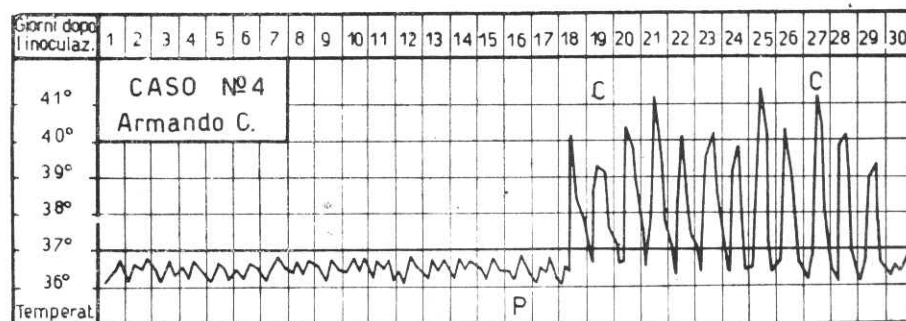
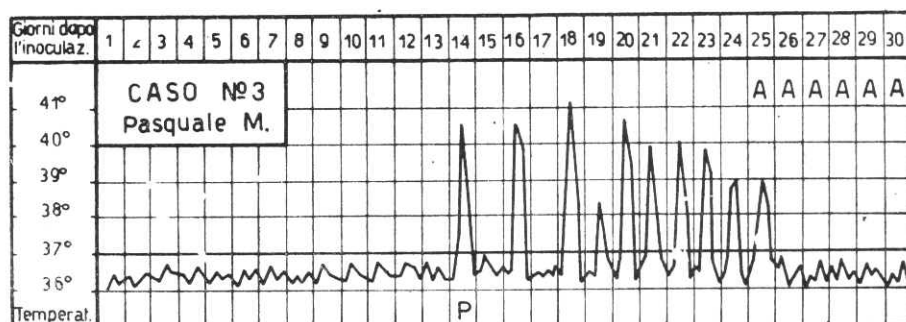
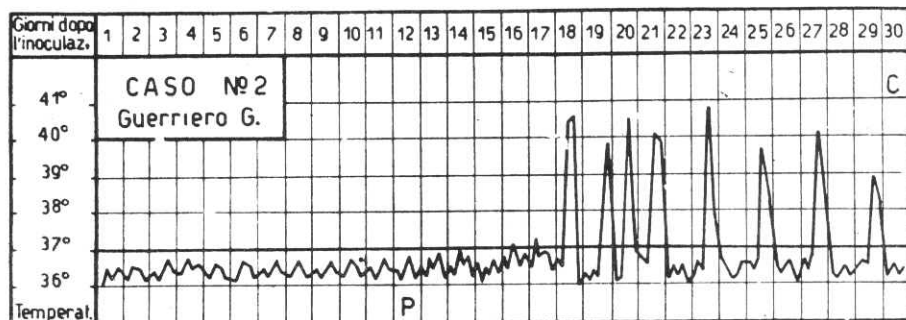
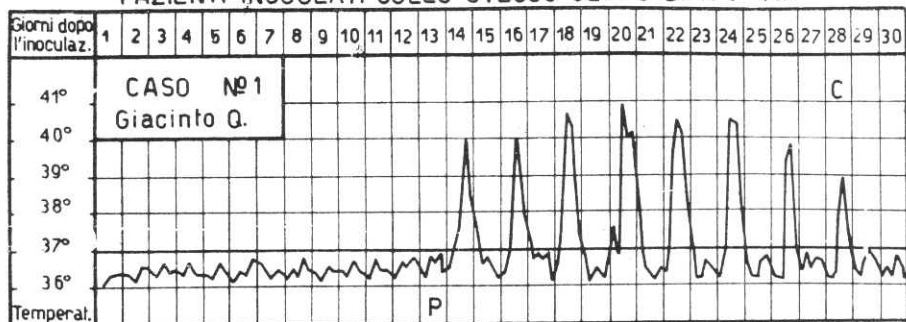
Difetti l'attacco pernicioso che rende spesso vana ogni nostra cura non si manifesta al primo presentarsi della febbre, ma dopo tre o quattro attacchi che determinano una cospicua distruzione dei globuli rossi e profonde alterazioni del sistema reticolo endoteliale. Allora lo sviluppo dei parassiti non più controllato dalle difese organiche assume un carattere tumultuoso che aggrava rapidamente le condizioni dell'organismo rendendo difficile il successo delle nostre cure.

PAZIENTI INOCULATI CON P. IMMACULATUM (ceppo etiopico)



— = negativo ○ = presenza di schizonti C = presenza di gametociti
 ● = presenza di schizonti e gametociti C = somministrazione di chinina

PAZIENTI INOCULATI COLLO STESSO CEPPPO DI P. V. 'AX

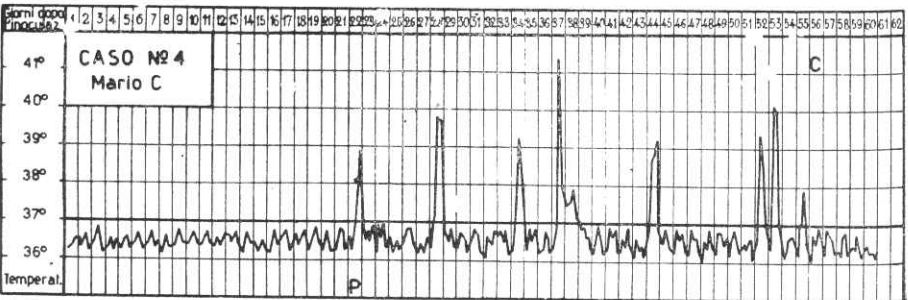
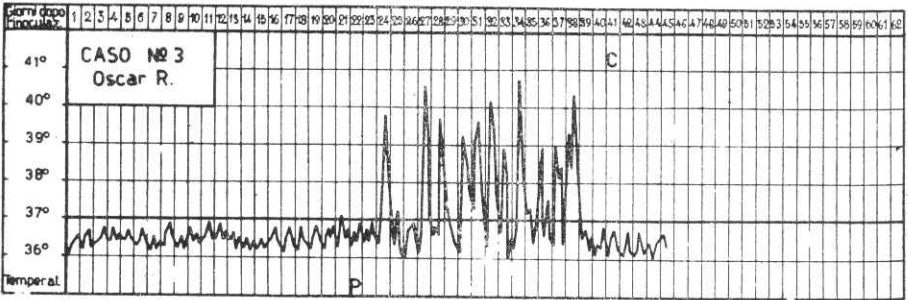
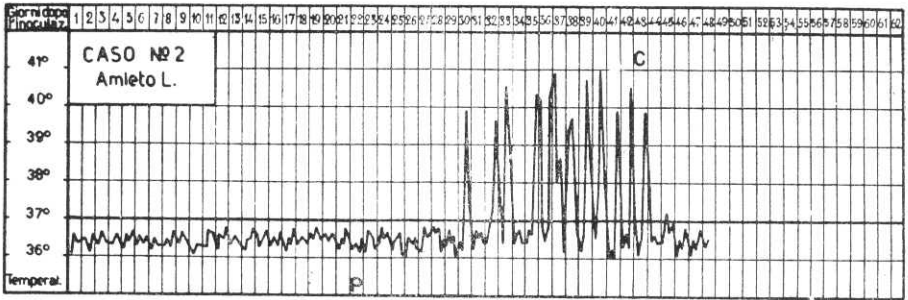
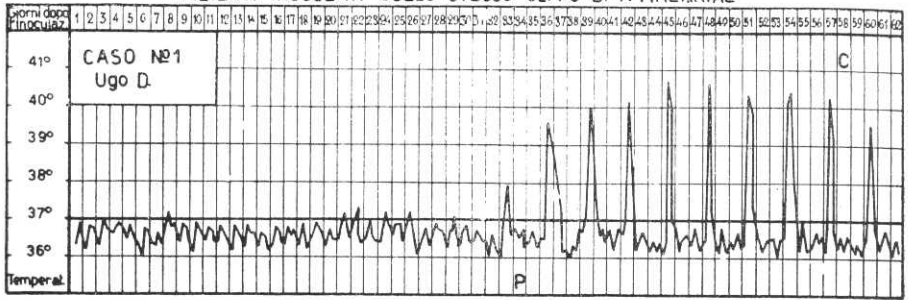


P = parassiti nel sangue periferico

C = somministrazione di chinina

A = somministrazione di atefrina

PAZIENTI INOCULATI COLLO STESSO CEPPO DI P. MALARIAE



P-Presenza di parassiti nel sangue periferico

C-somministrazione di chinina

I PRODOTTI ANTIMALARICI.

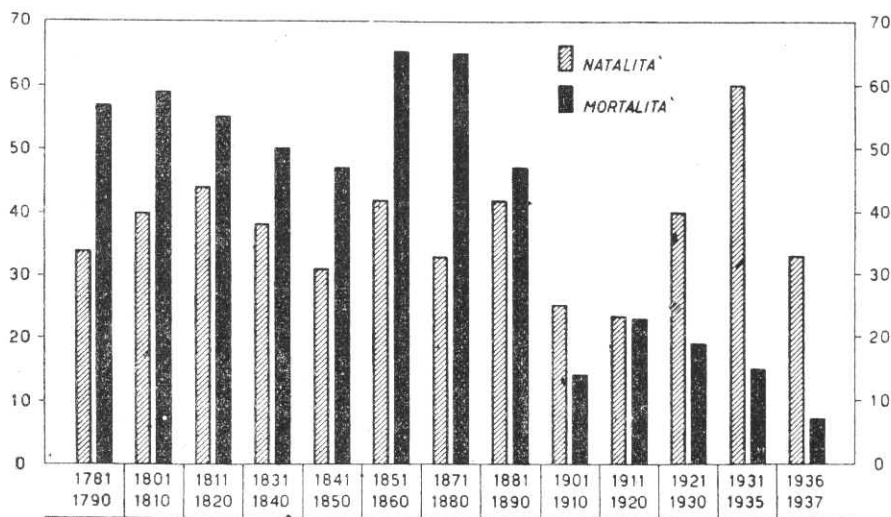
Non mi occuperò della storia e della farmacologia dei derivati della corteccia di *china*: si tratta di cognizioni note, che d'altra parte, sarebbe difficile riassumere brevemente senza correre il rischio di cadere in qualche inesattezza.

Fino a pochi anni fa la chinina costituì l'unico rimedio contro la malaria che affliggeva in varia misura metà del mondo abitato, impedendo l'espansione dell'uomo e lo sfruttamento di interi continenti.

Estratta la prima volta da Dumas e Pellettier nel 1820, il suo uso si è largamente diffuso dopo il 1880 ed in breve tempo le richieste di chinina aumentarono tre volte quelle del periodo precedente.

Quale sia il beneficio arrecato all'umanità dall'uso di questo medicamento si può desumere studiando la mortalità di Sermoneta, paese prospiciente le paludi Pontine che per molti secoli fu duramente provato dalla malaria.

Dal grafico che presento, risulta che nei periodi di tempo anteriori al 1880 la mortalità di Sermoneta superava di gran lunga la natalità per cui in breve tempo quella popolazione sarebbe stata completamente distrutta senza l'immigrazione dalle regioni vicine (graf. 9).



GRAF. 9.

Quando — dopo il 1880 — aumentò l'uso della chinina, osserviamo una sensibile riduzione della mortalità, che diminuisce ancora dopo il 1900, con la promulgazione della legge sul Chinino di Stato, che estende l'uso di questo medicamento a tutta la popolazione. Dal 1900 al 1930 la natalità supera con ritmo progressivo costante la mortalità; questo trionfo della vita sulla morte è dovuto esclusivamente alla virtù terapeutica della chinina.

Dopo il 1930 altri fattori intervennero ad accentuare la riduzione della mortalità.

Attualmente nel mondo si producono solo 600 tonnellate all'anno di chinina ed io ho calcolato che la sola India Britannica richiederebbe per un trattamento curativo e profilattico adeguato, circa 2.500 tonnellate di chinina all'anno. Si aggiunga che il prezzo della chinina costituisce un ostacolo alla sua diffusione, nè si potrà ridurre perchè l'agricoltore non coltiva senza tornaconto l'albero della china.

I microbiologi avevano poi messo in evidenza che la chinina non attacca i gametociti di *P. immaculatum* e che perciò era impossibile sopprimere la sorgente dell'infezione che costituisce la base del metodo profilattico raccomandato da Koch. Le pazienti ricerche dei microbiologi additavano in tal modo alla chemioterapia nuove mete da raggiungere: produrre un medicamento in grande quantità, a buon mercato, che attaccasse contemporaneamente sporozoit, schizonti e gametociti.

La scoperta di Ehrlich e Guttman (1891), dell'efficacia terapeutica del bleu di metilene e di alcuni prodotti arsenicali che esercitavano una indubbia azione curativa sulla malaria delineava la possibilità per la chemio-terapia di scoprire nuovi e più efficaci prodotti contro la malaria.

Ma siccome le nostre conoscenze fra costituzione chimica ed attività terapeutica sono ancora oggi molto limitate, ne derivò che il chimico nella ricerca di prodotti antimalarici non poteva liberarsi da un tipo di lavoro empirico. Era quindi necessario che i microbiologi studiassero i *testi* necessari al saggio in serie dei prodotti che risultavano dalle quotidiane ricerche dei chimici, che procedevano per tentativi in varie direzioni. Senza di ciò la chemioterapia sarebbe stata cieca e non avrebbe potuto procedere nel suo cammino.

Precedenti ricerche (Koppanaris, Marke, Sergent, Giemsa), avevano dimostrato che i prodotti che agivano contro i parassiti della malaria

umana — eccettuati quelli arsenicali — agivano anche contro i parassiti della malaria aviaria, per cui fu possibile a Roehl di elaborare il suo metodo di controllo dei prodotti antimalarici che segnò l'inizio di fruttuose ricerche nel campo della chemioterapia.

Si deve al lavoro concorde dei chimici e dei biologi se in dieci anni la terapia e la profilassi della malaria hanno potuto giovare di tre nuovi prodotti: l'Atebrin, la Plasmochina e la Certuna. Il rapido cammino percorso dalla chemioterapia lascia intuire che si arriverà ben presto molto più lontano.

Dopo la scoperta della chinina e della sua costituzione chimica, molti ricercatori si affannarono invano alla ricerca di un composto simile, efficace contro la malaria.

E' merito di Schulemann di aver tracciato una nuova via partendo dal concetto dell'efficacia del bleu di metilene contro il *P. malariae* (Klin. W., II, 381, 1932).

Schulemann, Schönhofer e Wingler aggiungendo una catena laterale basica al nucleo di questo colorante, ottennero un prodotto che dimostrò una netta azione contro il *P. relictum*.

Questi esperimenti effettuati con bleu di metilene vennero trasportati da Schulemann, Schönhofer e Wingler alla chinolina e particolarmente al 6-Methoxy-8-Amino-Chinolin.

La composizione derivante dimostrò un'azione più marcata contro il *P. relictum*, ma apparve, dagli esperimenti eseguiti da Sioli ancora troppo debole contro l'infezione da *P. vivax*.

Successivamente, variando la catena laterale, Schulemann, Schönhofer e Wikgler giunsero alla preparazione della Plasmochina (Brevetto 486.079, del 12 settembre 1924).

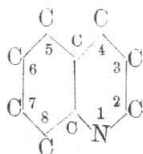
Partendo da un nucleo thiazinico (bleu di metilene) si giunse così alla scoperta di un composto della Chinolina, colorato in giallo, efficace contro l'infezione malarica dell'uomo e particolarmente contro le forme sessuate del *P. immaculatum*. L'ulteriore sviluppo di questo nuovo principio contro tutte le aspettative basate sulla costituzione della chinina continuò ad avere successo.

Già nel 1924-25 Schulemann, Schönhofer e Wingler avevano esteso le ricerche nel campo dell'acridina, insieme a Mietzsch, alle combinazioni:

Azin-Oxazin e Thiazin (Brevetto 488.495), Xonthe (Brevetto 488.892), Acridin (Brevetto 488.890 e 490.275).

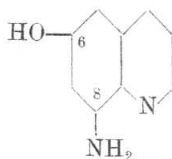
Mietzsch e Mauss, proseguendo ulteriormente i già citati lavori nel campo della acridina, giunsero alla scoperta dell'Atebrin (Brevetto 553.072 del 10 maggio 1930).

Per comprendere la costituzione chimica dei nuovi prodotti, occorre tener presente la struttura del nucleo della chinolina. Questo nucleo è costituito da due anelli *condensati*: quello del benzene e quello della piridina. Si dice che due anelli sono condensati quando posseggono due atomi contigui in comune.

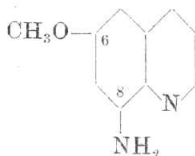


Per indicare le diverse posizioni nelle quali l'idrogeno può venire sostituito da un altro gruppo si numerano tutti gli atomi di carbonio cominciando da quello dell'azoto, questo compreso, percorrendo prima l'anello piridinico e poi quello benzenico. Ciò premesso è facile comprendere la formula della chinina e dei prodotti antimalarici sintetici.

Sostituendo nel nucleo chinolinico un ossidrilile (OH) all'H nella posizione 6 ed un gruppo amminico (NH₂) all'H nella posizione 8, avremo una 6-ossi-8-amminochinolina.



Da questa, sostituendo l'idrogeno dell'idrosile con un metile si passa alla 6-metossi-8-amminochinolina.

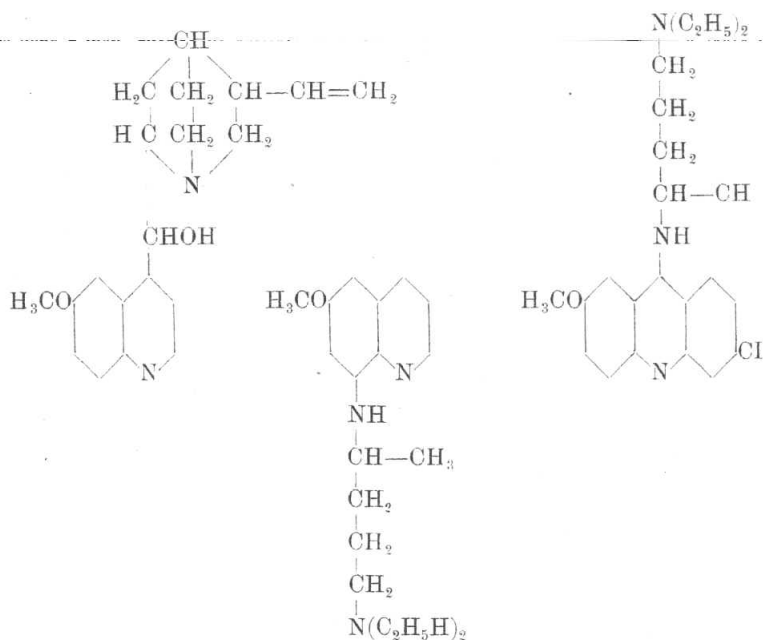


Se in questo prodotto un idrogeno del gruppo amminico viene sostituito da una catena di 5 atomi di carbonio, in fondo alla quale si trova un altro gruppo amminico, si ha la formula della Plasmochina.

La chinina possiede lo stesso nucleo 6-metossichinolina, che porta nella posizione 4 un gruppo alcoolico secondario (CHOH) a cui è unito un nucleo piuttosto complicato che è chiamato nucleo chinuclidinico, che a sua volta porta una breve catena vinilica $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

L'Atebrin ha in comune con la chinina e la Plasmochina il nucleo fondamentale 6-metossichinolina, che nell'Atebrin è condensato con un altro anello benzenico clorurato.

Anche nell'Atebrin abbiamo lo stesso gruppo amminico che porta la catena di 5 atomi di carbonio a cui è unito lo stesso gruppo amminico, esattamente come nella Plasmochina, se non che nella Plasmochina questo gruppo è attaccato nella posizione 8, mentre nell'atebrina è attaccato nella posizione 4, cioè nella stessa posizione dove nella chinina si attacca al gruppo alcoolico secondario.



Il nuovo prodotto Bayer, da noi studiato, denominato « Certuna », appartiene al gruppo della plasmochina, ma non siamo in grado di darne la formula esatta.

La Società Farmaceutici Italia è riuscita a fabbricare un prodotto uguale all'Atebrin denominato « Italchina ». Noi abbiamo controllato le proprietà terapeutiche dell'Italchina ed abbiamo trovato che corrispondono esattamente a quelle dell'Atebrin.

Ugualmente efficace è il « Chemiochin », fabbricato dalla S. A. C. Erba.

Desidero segnalare questi successi dell'industria chimica italiana che appare preparata ad affrontare nuovi e più ardui cimenti nel campo della chemioterapia, ove noi stiamo lavorando senza posa per dedurre qualche criterio che possa indirizzare il lavoro dei chimici.

SCelta DEL MEDICAMENTO E DOSI.

Nella terapia della malaria si usano diversi sali di chinina i quali contengono differenti quantità di alcaloide: così il cloridato contiene l'81,72 % di chinina, il solfato ne contiene il 72,81 % ed il bisolfato contiene il 59,12 % di chinina.

Alcuni, partendo dal concetto che i sali più solubili e più ricchi di chinina siano i più efficaci, raccomandano l'uso del cloridato di chinina. Noi seguendo i classici principi dell'antica scuola Romana, riteniamo che il solfato di chinina sia il più adatto per le somministrazioni per via gastrica: nell'ambiente acido dello stomaco in parte si scioglie, in parte si trasforma in cloridato solubile ed in parte passa nell'intestino da cui viene assorbito. Siccome passa lentamente in soluzione, così non si trova mai in quantità notevoli da irritare la mucosa gastro-intestinale. Il bisolfato è alquanto più solubile ed è preferito da alcuni nei casi di atonia gastro-intestinale.

Sinton è dello stesso avviso; egli pure ritiene che il solfato di chinina sia preferibile per il contenuto di chinina e per il suo prezzo notevolmente più basso.

La chinina è particolarmente attiva contro l'infezione da *P. vivax*; dosi di g. 1.20, somministrate ogni giorno per 5 giorni consecutivi sono più che sufficienti a troncare il primo attacco ed a far scomparire i parassiti dal sangue periferico. L'italchina ed i prodotti analoghi (chemiochin, atebrin), sono particolarmente efficaci nelle infezioni da *P. immaculatum*, per cui il loro uso è raccomandabile nelle zone iperendemiche,

ove infierisce la terzana maligna. Il suo maggior costo in confronto della chinina è compensato dalla minor quantità (cgt. 30 al giorno) che si richiede nel trattamento della terzana maligna.

Allo stato attuale delle nostre cognizioni e considerando che l'italchina (atebrin) e la chinina non soddisfano alle condizioni di una *therapia magna sterilisans*, non sarebbe saggio di raccomandare un medicamento anzichè l'altro. Il grande vantaggio di poter disporre di due medicamenti risiede nel fatto che quando l'uno ci sembra fallire possiamo ricorrere all'altro (James).

Occorrono ancora vaste ricerche comparative in varie regioni prima di poter dedurre qualche sicuro criterio.

Per ora ciò che possiamo affermare è che l'italchina (atebrin) è superiore alla chinina nella prevenzione delle recidive di terzana maligna, per cui, qualunque sia il medicamento prescelto nella cura dell'attacco primario, sarebbe sempre raccomandabile l'uso dell'italchina (atebrin) nel trattamento successivo.

La *plasmochina* è poco efficace contro il ciclo febbrigeno dei parassiti malarici; tuttavia è indubbio che la somministrazione di tenui dosi giornaliere (cgt. 2) per tre giorni consecutivi, aggiunta alla chinina o all'italchina (atebrin), giova al trattamento dell'attacco primario di quartana. Ugual trattamento riduce il numero delle recidive nella terzana benigna; in questo caso il trattamento con *plasmochina* può seguire quello con chinina o italchina (atebrin). Occorre tener sempre presente che in ogni caso non si può somministrare più di cgt. 2 per tre giorni consecutivi.

Noi abbiamo stabilito che una dose di cgt. 2 di *Plasmochina* sterilizza i gametociti di *P. immaculatum* per la durata di almeno 7 giorni; a scopo pratico però abbiamo raccomandato due dosi settimanali a distanza di 3 giorni uno dall'altro. La *plasmochina* agisce, invece, soltanto per un periodo di 24 ore sui gametociti di *P. vivax*: è quindi da ritenere che i gametociti di *P. vivax* abbiano la facoltà di eliminare la *plasmochina* dopo 24 ore dalla somministrazione e riprendere la loro attività genetica.

La certuna manifesta le stesse proprietà della *plasmochina*, ma ha il vantaggio di poter essere impiegata in dosi terapeutiche assai lontane dalle tossiche. Nella dose di 6 cgt. la certuna sterilizza i gametociti di *P. immaculatum*: lo stesso effetto si può ottenere somministrando cgt. 2-4 per più giorni (5-7 giorni).

E' stato asserito da alcuni malariologi che la plasmochina aggiunta all'atebrin aumenterebbe la tossicità di quest'ultimo medicamento, ma noi non possiamo confermare questa asserzione.

La plasmochina non può somministrarsi unitamente all'atebrin nella cura dell'attacco malarico perchè, dopo la somministrazione di 3 dosi di plasmochina possono comparire fenomeni tossici e, d'altro canto, abbiamo bisogno di somministrare i prodotti acridinici o la chinina per un periodo di almeno 5 giorni.

E' possibile che ciò sia stata la causa che ha condotto a dedurre che la plasmochina unita all'atebrin nel trattamento della malaria ne aumenta la tossicità.

Considerando, invece, che dosi di cgt. 4 di certuna possono essere somministrate senza nessun nocumento per 8-10 giorni, noi possiamo ora disporre di un medicamento che, aggiunto alla chinina od a prodotti acridinici, ci permette di agire nello stesso tempo contro schizonti e gametociti. Si ha così il vantaggio che nello stesso tempo che curiamo l'individuo si sterilizza la sorgente dell'infezione. In tal modo non si otterrà un risultato profilattico immediato, ma, insistendo, si otterranno cospicui risultati profilattici.

Estendendo le ricerche nel campo pratico, abbiamo somministrato la certuna due volte alla settimana all'intera popolazione di un villaggio che conta circa 1000 abitanti; vedemmo allora scomparire la terzana maligna e per la prima volta il metodo profilattico preconizzato da Koch trovava la sua pratica applicazione.

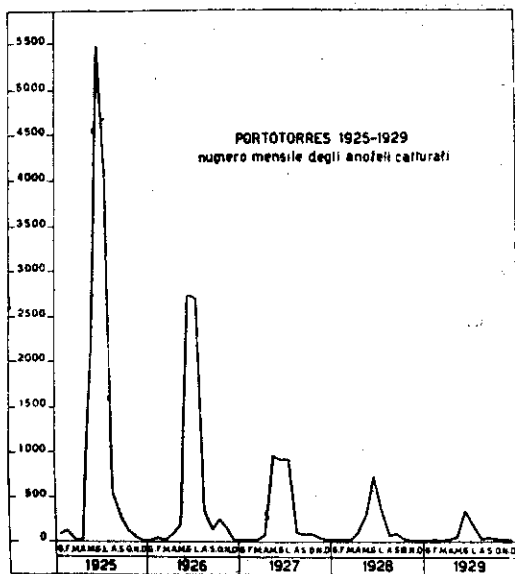
L'anno successivo fu limitato il trattamento con Certuna addizionata a dosi curative di chinina ai soli malarici che presentavano manifestazioni cliniche o parassitarie e contro ogni nostra previsione, la malaria continuò la sua discesa. Tenteremo di dare una dimostrazione ragionata di questo fatto importantissimo.

Osservando che ogni specie animale o vegetale lancia ogni anno nel mondo un numero di germi assai superiore a quello che potrà svilupparsi, si pensò che la natura fosse eccessivamente prodiga. Chi consideri invece le difficoltà che incontra ogni germe per svilupparsi, perchè, come dice la Bibbia, molti semi cadranno su terreno cattivo e solo alcuni troveranno il luogo propizio, ne deriva la conclusione che la natura è previdente,

non prodiga, e che produce il numero di germi sufficiente per il mantenimento delle specie nelle condizioni naturali.

Ora sappiamo che l'eliminazione di una grande quantità di individui appartenenti ad una data specie, che si verifichi una volta tanto o ad intervalli sufficientemente lunghi, non turba in modo permanente l'equilibrio biologico. Ma se l'uomo con la sua intelligenza aumenta ogni anno il numero dei germi che naturalmente vanno perduti, è possibile creare ad una data specie un danno che si renderà di anno in anno più sensibile.

Noi abbiamo constatato ciò regolarmente quando si pratica la lotta antilarvale in un raggio di almeno tre chilometri; si osserva allora ogni anno una progressiva diminuzione di anofeli fino a raggiungere un piccolo numero annuo che rimane costante perchè rappresenta i tentativi di colonizzazione degli anofeli presenti nelle aree circostanti (Graf. 10).



GRAF. 10.

Ciò che noi abbiamo osservato nella lotta contro le larve di anofeli *praticata regolarmente ogni anno*, si verifica indubbiamente quando si intraprende la lotta sistematica costante, ogni anno, contro qualsiasi specie animale o vegetale, sopra tutto nelle aree lontane dal centro di origine o di dispersione.

Ora, le regioni subtropicali rappresentano la zona periferica dell'area di diffusione del *P. immaculatum*, dove può sopravvivere solo la varietà capace di recidivare dopo 7 mesi, quando sia presente un numero cospicuo di anofeli appartenenti a specie particolarmente androfile. In questa area, trattando i malarici con un'associazione di medicinali che curano l'attacco e sterilizzano i gametociti, è possibile cagionare un danno considerevole alla trasmissione del *P. immaculatum* ed ottenere un sorpren-

dente risultato profilattico, che le nostre precedenti deduzioni non avevano preveduto.

Nell'intento di riuscire utile ai medici pratici ho riassunto in una tabella le dosi più comunemente usate dei medicamenti antimalarici a seconda dei vari gruppi di età.

Non occorre suggerire che nei casi gravi di terzana maligna si aumenterà la dose della chinina fino a g. 2, e si prolungherà la cura per almeno 7 giorni.

Non si deve credere però che — entro certi limiti — l'efficacia della chinina aumenti con l'aumentare delle dosi; come osserva Nocht, *dosi massive di chinina non sono più efficaci delle dosi moderate e delle piccole dosi ripetute più volte.*

Considerando che dopo un secolo dalla scoperta della chinina non siamo ancora d'accordo sulle dosi da consigliare, non sorprenderà se affermo che considero provvisorie le dosi suggerite per i preparati acridinici e che stiamo facendo ampie indagini in proposito.

Età	Chinina grammi	Atebrin o italcina o chemiochin centigrammi
— 1	0,20	0,03
1 — 2	0,20 — 0,30	0,05
2 — 4	0,40	0,10
4 — 6	0,60	0,15
6 — 8	0,80	0,20
8 — 10	1	0,20
10 — 12	1,20	0,25
12 — 14	1,40	0,25
+ 14	1,60	0,30

Durata della cura: giorni 5

Età	Gamefar plasmochina centigrammi	Certuna centigrammi
— 1	0,25	1
1 — 6	0,50	1,50
6 — 12	1	3
12 — 14	1,50	4,50
+ 14	1	6

Durata della cura: giorni 3

Pertanto credo opportuno raccomandare di attenersi alle dosi prescritte nei vari gruppi di età. Nuove indagini diranno se potremo aumentare le dosi prescritte per i primi gruppi (1-8 anni).

MECCANISMO D'AZIONE DEI MEDICAMENTI ANTIMALARICI.

Non si conosce ancora il meccanismo d'azione dei medicinali antimalarici e ciò costituisce una delle ragioni che rende difficile il lavoro dei chimici nella ricerca di medicinali sempre più efficaci ed a più basso prezzo.

Alcuni autori, come Giemsa, ritengono che la chinina agisca direttamente sui parassiti, mentre altri, come Mühlens, ritengono che la chinina agisca in modo indiretto mobilitando e rinforzando le difese dell'organismo. Considerando che l'azione dei medicinali cessa rapidamente dopo la somministrazione, non si può pensare che agiscano stimolando le forze dell'organismo; difatti allo stato attuale delle nostre conoscenze, non possiamo ammettere che le cellule dell'organismo esauriscano la loro capacità distruttiva sui parassiti appena eliminato il medicamento.

L'azione rapida dei medicinali sui parassiti, che si rende manifesta talvolta con alterazioni morfologiche cospicue, ci induce ad ammettere che i medicinali agiscano direttamente sui parassiti o sulla cellula che li ospita.

Ed anche qui debbo rendere omaggio al sapere di Marchiafava e Bignami (1900) che, considerando le ricerche di Binz e dei suoi allievi sull'azione inibitrice che avrebbe la chinina sui processi ossidativi, così concludevano: « Non si può escludere che l'azione della chinina non soltanto si eserciti direttamente contro il parassita, ma modifichi anche il globulo rosso in guisa da renderlo meno adatto o inadatto all'ulteriore evoluzione del parassita invasore ».

Su questo concetto Marchiafava, pel quale la nostra venerazione aumenta coll'andar degli anni, insisteva anche negli ultimi tempi della sua vita, e dalle sue parole trassero origine le nostre ricerche dirette a precisare l'azione dei medicinali antimalarici e forse tutto quel poco di buono che abbiamo prodotto.

Come ho già riferito, risulta dalle ricerche da noi eseguite che i medicinali noti agiscono soltanto contro *gli stadi di sviluppo endoglobu-*

lare. Difatti essi non hanno alcuna azione sugli sporozoitì e sugli stadi successivi di sviluppo extraglobulare; non agiscono sugli schizonti in cui è avvenuta la divisione della cromatina e la differenziazione del citoplasma, sulle rosette e sui merozoitì allo stato nascente, liberi nel plasma sanguigno.

I risultati di queste indagini richiamano alla mente le ricerche di Christophers e Fulton, riguardanti il metabolismo respiratorio del *P. knowlesi* e sull'effetto inibitivo esercitato da alcuni medicamenti sull'assunzione dell'ossigeno da parte del parassita.

In una prima serie di ricerche, eseguite sul *P. knowlesi*, gli AA. stabilirono che i parassiti consumano una cospicua quantità di ossigeno, che proviene dall'ossiemoglobina dei globuli rossi ed in piccolissime quantità del siero. Successivamente studiarono l'azione inibitiva di alcuni medicamenti sul potere dei globuli rossi parassitati ad assumere ossigeno. Da queste ricerche dedussero che i medicamenti antimalarici, in determinate concentrazioni, inibivano nei parassiti malarici la fissazione dell'ossigeno e che questa proprietà era in vario grado parallela all'azione terapeutica.

Per esempio l'atebrin, che ha un potere inibitivo 5 volte superiore a quello della chinina, manifesta un'efficacia terapeutica altrettanto superiore a quella della chinina. A loro volta il bleu di metilene e l'acriflavina, dotate di scarso potere inibitivo, esercitano una scarsa azione parassitocida.

Come ho premesso, resterebbe sempre da precisare se la chinina agisca direttamente sui parassiti riducendo la loro capacità respiratoria o se piuttosto non influisce a legare più fortemente l'O₂ all'emoglobina in modo da impedirne l'utilizzazione ai parassiti.

Il fatto che la chinina ed i composti acridinici siano tanto attivi contro le fasi di sviluppo endoglobulare del *P. gallinaceum* e che, viceversa, siano inattivi contro le fasi endoteliali e contro i merozoitì liberi che ne derivano (Villalobos), inducono a pensare che questi preparati esercitino la loro azione modificando i legami fra ossigeno ed emoglobina.

NORME PER LA SOMMINISTRAZIONE DEI MEDICAMENTI.

Arrivati a questo punto siamo in grado di dedurre un ragionevole metodo curativo che dovrà rispondere ai seguenti principî:

a) intervenire prontamente;

b) con dosi adeguate di medicamenti;

c) per un tempo sufficiente.

I medici antichi (intendiamo di un'antichità posteriore alla scoperta dell'azione specifica della china), che conoscevano bene la guarigione spontanea delle febbri intermittenti primaverili, facevano in queste una cura puramente igienica e con blandi purgativi, lasciando la guarigione *viribus naturae* (Marchiafava e Bignami).

Successivamente Morton, Sydenhom, Torti, raccomandarono di *non prescrivere la china-china troppo presto prima che il male non fosse spontaneamente indebolito, a meno che le condizioni dell'infermo non esigesero un pronto intervento.*

Più recentemente Marchiafava e Bignami, illuminati dalle scoperte sulla biologia dei parassiti malarici, stabilirono il principio, a cui si attiene tuttora ogni medico saggio, che *l'indugio nella cura specifica, anche nei casi lievi, salvo casi eccezionali, non merita di essere raccomandato.*

James in questi ultimi tempi, ha riesumato ed esagerato i principi curativi dei medici antichi ed ha sostenuto l'inopportunità di un pronto intervento curativo, che ritarderebbe lo svolgersi delle reazioni difensive dell'organismo da cui dipende la guarigione.

Abbiamo già dimostrato che i medicamenti antimalarici non distruggono tutti i parassiti presenti nell'organismo e che si consegue la guarigione per lo sviluppo delle reazioni difensive dell'organismo stesso che reagisce — entro certi limiti — in rapporto all'entità ed alla durata dello stimolo dell'antigene. Perciò negli individui non trattati con chinina si raggiunge un maggior grado di immunità in un tempo più breve a cagione della maggior quantità di antigene che si libera dai parassiti che continuano a svilupparsi finchè lo consente la difesa naturale. Però se le difese naturali non sono sufficienti a controllare il numero dei parassiti per il tempo necessario ad acquisire la resistenza specifica, allora può comparire l'attacco pernicioso che spesso conduce a morte il paziente malgrado le nostre cure. Da ciò si deduce quanto sarebbe pericoloso seguire i principi curativi di James nel trattamento della terzana maligna primitiva.

Nei casi primitivi di terzana benigna non dobbiamo temere attacchi perniciosi, ma si possono osservare fenomeni gravi quando la febbre è

molto alta e si manifesta con accessi quotidiani in soggetti molto deperiti, nei vecchi e nei bambini, per cui non si può procrastinare l'intervento curativo senza danno e grave molestia per l'infermo.

D'altro canto il problema terapeutico posto da James era già stato discusso e risolto da Grassi (1920) che nel suo rapporto sulle ricerche compiute a Fiumicino così scriveva:

« In proposito l'esperienza mi farebbe ritenere che *in generale* — parlo perciò in termini relativi, ben sapendo che in medicina non c'è niente di assoluto e regole senza eccezioni non esistono — i casi di malaria, che più recidivano, a distanze maggiori o minori, sono compresi tra quelli che al primo accesso di primitiva e poi di recidiva, vengono curati bene, prolungando la somministrazione del chinino per molti giorni.

A me è sembrato che il ripetersi degli accessi febbrili senza che intervenga il chinino provochi nell'organismo una reazione (tentativo di immunizzazione) contro i parassiti, reazione che poi quando si prende il chinino ne rinforza, per così dire, l'efficacia. Sia questa, sia un'altra la spiegazione che si vuol dare al fenomeno, esso si è verificato in molti casi da me seguiti. Ma non per questo lascerei che le febbri si succedessero senza insistere nella cura col chinino, perchè, anche tacendo di quelli che non recidivano, alla fine dei conti, un accesso febbrile a uno, due o più mesi di distanza, come accade appunto quando la cura si fa prontamente e si prolunga, danneggia l'organismo molto meno di una serie di accessi immediatamente succedentisi ».

Noi stessi abbiamo inoculato 15 paralitici con *P. vivax* ed abbiamo trattato un gruppo di essi dopo un attacco febbrile, un altro gruppo dopo 5 attacchi febbrili ed un terzo gruppo dopo 10 attacchi. Ho riassunto i risultati dell'esperimento in un grafico (graf. II), da cui si deduce che i paralitici curati, dopo aver sofferto 10 attacchi febbrili, non presentarono elevazioni termiche dopo il 5° mese, mentre negli altri gruppi osservammo qualche attacco febbrile anche nei mesi successivi.

Se ne deduce che trattando l'attacco primario con medicamenti anti-malarici dopo 10 accessi febbrili si accelera il processo immunitario, ma costa al paziente il danno di un maggior numero complessivo di accessi febbrili consecutivi.

Dopo ciò spero che nessuno vorrà più contraddire il *principio curativo di intervenire prontamente*.

1° GRUPPO

mesi	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
CASO N°1	CC 	CC 										
CASO N°2	CC 											
CASO N°3	CC 	CC 						C 				
CASO N°4	CC 	CC 										
CASO N°5	CC 											

2° GRUPPO

mesi	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
CASO N°1	CC 					C 		C 	A 		A 	
CASO N°2	CC 											
CASO N°3	CC 	CC 										
CASO N°4	CC 											
CASO N°5	CC 											

3° GRUPPO

mesi	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
CASO N°1	CC 			C 								
CASO N°2	CC 											
CASO N°3	CC 	C 										
CASO N°4	CC 											
CASO N°5	CC 	C 										

C = somministrazione di gr 1 di chinina

 = presenza di parassiti

GRAF. 11.

Non minori discussioni furono necessarie per stabilire la *dose sufficiente*, perchè non si tenne sempre nel dovuto conto lo stadio in cui si trovava il malato sottoposto al trattamento curativo.

Avevo già osservato prima di James (1927) che qualunque sia il metodo di somministrazione della chinina, il risultato curativo non è uniforme in tutti gli individui, poichè il favorevole risultato curativo dipende dalla somma di due fattori: uno fisso ed è il medicamento ed uno che varia da individuo ad individuo, in rapporto al grado di immunità naturale e della possibilità con cui può elaborare immuncorpi in seguito all'invasione di parassiti malarigeni. Per cui, a seconda del grado di immunità naturale od acquisita e della rapidità con cui quest'ultima si può costituire, i medicamenti esplicano più o meno rapidamente la loro azione.

Si può pertanto dedurre che nei malarici cronici potremo scendere sotto la dose media di gr. 1,60 mentre nelle infezioni gravi primitive da *P. immaculatum* converrà superare tale dose, che verrà somministrata metà subito e metà divisa in due volte alla distanza di 6 ore l'una dall'altra.

Resta a considerare il terzo principio curativo riguardante *la durata del trattamento* dei malarici.

La durata del trattamento verrà fissata tenendo conto di tutte le condizioni che abbiamo fin qui discusso e cioè:

- a) la specie dei parassiti;
- b) la varietà geografica del parassita;
- c) lo stadio della malattia, cioè se si tratta di un attacco primitivo o di una recidiva;
- d) il grado di resistenza naturale o acquisita dell'infermo.

La conoscenza della specie parassitaria ci permetterà una cura razionale, altrimenti dovremo adottare lo schema standardizzato basato sulla cura della terzana maligna. Sappiamo che la perniciosità si verifica solo nelle infezioni malariche provocate dal *P. immaculatum* mentre il *P. malariae* (quartana) ed il *P. vivax* (terzana benigna) non provocano mai una infezione perniciosa. Può avvenire che nella infezione quartanaria e terzanaria semplice, specialmente in questa, durante gli accessi febbrili, in alcuni soggetti, come i bambini ed i vecchi, possano insorgere sintomi di una certa gravità, ma questi si dileguano presto col cadere della febbre, nè mai preannunziano un esito letale. L'attacco pernicioso si osserva — co-

me ho già detto — nelle infezioni recenti ma non durante il primo attacco. Di regola si osserva dopo alcuni, anche pochi giorni, dall'inizio della malattia, cioè dopo due, quattro, cinque accessi non curati o curati male (Marchiafava).

Pertanto, nei casi primitivi di terzana maligna ed in tutti i casi primitivi in cui non è possibile precisare la specie parassitaria, si procederà alla cura dell'attacco primario ed alla profilassi del primo gruppo di recidive che si osserva nelle prime 10 settimane dall'attacco primario.

A seconda della gravità dell'infezione e della resistenza naturale dell'individuo, la cura dell'attacco si prolungherà per 5-7 giorni somministrando giornalmente le dosi già indicate di chinina o di preparati acridinici. Allo scopo poi di evitare il gruppo più numeroso e grave di recidive, che si osservano nelle infezioni da *P. immaculatum* e *P. vivax* nei primi due mesi dopo il trattamento dell'attacco primario, si prolungherà il trattamento per almeno dieci settimane, somministrando due dosi curative ogni settimana, alla distanza di 3-4 giorni l'una dall'altra.

Successivamente — ad intervalli lunghi ed irregolari — si potranno osservare alcune recidive che non si possono prevenire neanche coi più lunghi trattamenti curativi, per cui si attenderà la recidiva — che non sarà mai pericolosa per il paziente — e si curerà per 5 giorni consecutivi, favorendo in tal modo il conseguimento di un grado sufficiente di immunità e la conseguente guarigione clinica.

Quando si conosca in modo preciso che l'infezione è dovuta al *P. vivax* o quando si tratti di malarici cronici dotati di un notevole grado di immunità, potremo ridurre la dose della chinina a gr. 1,20 e quella dei preparati acridinici a gr. 0,20 per il trattamento bisettimanale.

Non bisogna quindi esagerare con l'estendere l'uso dei trattamenti brevi o lunghi; un trattamento lungo sarà sempre raccomandabile dopo la cura dell'attacco primario, mentre il trattamento breve di 5 giorni, sarà sempre prescritto dopo ogni recidiva.

Quando ci trovammo di fronte a casi di febbre perniciosa o che presentavano i sintomi premunitori di un attacco pernicioso, aumentammo le dosi della chinina fino a g. 3, senza sicura convinzione di ottenere migliori risultati che somministrando g. 2. Però, nel dubbio, abbiamo preferito unirici ai partigiani delle alte dosi di chinina, allo stesso modo che

all'individuo che sta per affogare gettiamo la cordicella che abbiamo in mano senza curarci della convinzione che l'esile fune si spezzerà.

Quando la quantità di chinina da somministrare raggiunge i gr. 2 o li supera, allora viene divisa in quattro dosi uguali: due dosi vengono somministrate alla distanza di tre ore l'una dall'altra e le altre due dosi alla distanza di sei ore. Per esempio se la prima dose è stata somministrata alle 8, la seconda verrà somministrata alle 11, la terza alle 17 e l'ultima alle 23.

Per quanto riguarda il trattamento dell'emoglobinuria di cui osservammo rari casi in questi ultimi anni ci siamo attenuti a quanto raccomandano Marchiafava e Bignami.

Quando in un malarico l'emoglobinuria insorge senza che abbia prima preso chinina e durante l'accesso o gli accessi seguentisi a brevi intervalli si segue nel sangue lo sviluppo dei parassiti malarici, si osserva che alla somministrazione della chinina segue la scomparsa dei parassiti e la cessazione dell'emoglobinuria, come nei casi di Marchiafava, Rossoni, ecc. Naturalmente nelle emoglobinurie post-malariche, nelle quali mancano i parassiti nel sangue, non vi è ragione di dar chinina. *L'unica guida dunque per decidere il medico a dare o no questo rimedio, deve essere l'esame del sangue.*

Nei casi numerosi, in cui un accesso di emoglobinuria insorge 2 a 6 ore dopo la somministrazione della chinina, è dovere del medico che si astenga dal somministrarne altra. Dall'esame attento delle osservazioni raccolte nella letteratura, risulta, secondo noi, con evidenza che la chinina non esercita alcuna azione utile sull'eccesso emoglobinurico, anzi lo aggrava, come è provato da molte osservazioni (Tomaselli, Plean). Secondo questi autori il decorso delle emoglobinurie curate senza chinina è molto più mite e breve che non quello delle emoglobinurie chininizzate: e ciò avviene così regolarmente, che ne risulta evidente l'azione specifica dannosa della chinina. E' inutile aggiungere che non si darà chinina durante l'accesso in quei casi in cui, per la ripetizione del fatto, non si può dubitare del nesso causale tra chinina ed emoglobinuria.

E' difficile indicare quale debba essere la condotta del medico nei casi in cui con una certa regolarità, somministrando la chinina nelle varie recidive, si ha l'eccesso emoglobinurico. Sebbene in questi casi la chinina non perda la sua virtù curativa sulla infezione malarica (Tomaselli), pu-

re il danno che ne può venire al malato per l'accesso emoglobinurico può essere grave. Si aggiunga che anche le dosi piccolissime in qualunque modo somministrate e tutti i vari preparati che contengono chinina, possono produrre in questi soggetti gli stessi effetti dannosi. Sarà bene limitarsi in questi casi a consigliare quei mezzi pei quali si può favorire il progressivo attenuarsi della infezione fino alla guarigione spontanea. (Marchiafava, Bignami).

In questi casi converrà saggiare l'efficacia e la tolleranza dell'ital-china (atebrin.).

VIE DI SOMMINISTRAZIONE.

La chinina e gli altri medicamenti antimalarici verranno somministrati per bocca. Si può somministrare la chinina in soluzione, in polvere ed in compresse. La chinina in soluzione è assorbita con grande rapidità e compare nelle urine quasi nello stesso tempo che dopo la somministrazione per via endovenosa.

E' ugualmente ben dimostrato che la chinina somministrata in polvere ed in compresse è rapidamente assorbita. Il solfato di chinina è assorbito più lentamente del cloridrato, ma non è dimostrato che i sali solubili di chinina siano più efficaci di quelli insolubili. Solo quando si è in presenza di un malato in preda a vomito e nausea, si ricorrerà ad altre vie di somministrazione, poichè sarebbe vana la somministrazione per via orale, consapevoli che la chinina è ugualmente ben assorbita per via orale o per iniezione.

Quando non sia possibile la somministrazione orale, si ricorrerà alle iniezioni endomuscolari ed eventualmente alle iniezioni endovenose di chinina.

C'è chi ritiene che non si debba mai ricorrere alla somministrazione di chinina per via endomuscolare, ma quando esiste vomito, questa rimane la sola via facile per somministrare la chinina.

Dobbiamo però tener presente che l'iniezione endomuscolare di chinina produce la necrosi dei tessuti muscolari e qualche volta paresi dei nervi vicini. Sperimentalmente fu osservato che notevoli quantità della chinina iniettata precipitano nei tessuti circostante il punto d'iniezione e che l'assorbimento della chinina iniettata nel tessuto muscolare non è più rapido dell'assorbimento della chinina somministrata per bocca.

E' stato infatti osservato che seguendo la via intramuscolare la chinina appare nelle urine circa 60 minuti dopo l'iniezione, mentre somministrando per via orale soluzione di chinina, il medicamento compare nelle urine dopo 30 minuti.

Molti medici pratici assicurano che il potere terapeutico della chinina è maggiore quando il medicamento sia somministrato per via endomuscolare di quando sia somministrato per via orale. Questo giudizio deriva dal fatto che l'iniezione endomuscolare è fatta dal medico che somministra una quantità sufficiente di chinina, mentre la somministrazione per via orale, affidata al paziente, conduce di rado ad ingerire la quantità di medicamento raccomandato.

Si ricorrerà all'iniezione endovenosa di chinina, senza esitazione nei casi gravissimi, quando occorre intervenire rapidamente. Eccettuati questi casi non è giustificato l'uso delle iniezioni endovenose nella pratica corrente perchè non si ottengono risultati terapeutici migliori di qualsiasi altro modo di somministrazione.

RIASSUNTO

L'A. riassume le conoscenze sull'immunità nella malaria e discute sulla genesi delle recidive. Tratta quindi dei principi fondamentali a cui deve ispirarsi la moderna terapia della malaria. Accenna al valore terapeutico della chinina ed illustra le nuove conquiste della chemioterapia.

I medicinali antimalarici non distruggono mai tutti i parassiti per cui la guarigione si ottiene per lo svilupparsi delle reazioni difensive dell'organismo.

Tratta quindi dell'azione dei medicinali sulle varie fasi di sviluppo dei parassiti malarici e dimostra che i medicinali esplicano la loro azione sulle forme endoglobulari.

Da queste nuove conoscenze deduce l'opportunità di curare il malato rapidamente, con dosi adeguate e per un tempo sufficiente.

SUMMARIUM

Paucis absolvit Auctor quae de immutate in malarico morbo hactenus cognita sunt idemque de recidivarum causis atque origine disserit. Disputat deinde de rationibus quibus recentior malariae curatio est infor-

manda. Tum cinchoniae virtutem curativam leviter attingit et novissima illustrat chymiotherapiae inventa.

Cum nunquam fiat ut medicamenta adversus malaricum morbum adhibita cuctos parasitos extinguant, non sanantur aegroti nisi quid adversus morbum efficere valent.

Explorata denique medicamentorum efficacitate secundum gradatum parasitorum incrementum, illud Auctor probat, medicamenta vim suam in formis intraglobularibus exercere.

Postremo his recentioribus fretus cognitionibus concludit oportere ut aegrotis celeriter adhibeatur curatio, idque et congruis dosibus et satis diu.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Malariologia.