

47. RICERCA DI MEDICAMENTI ATTIVI CONTRO LE LEPTOSPIRE.

Le segnalazioni, che anche in Italia si fanno sempre più frequenti, di casi di leptospirosi, rendono d'attualità il problema della terapia di questa malattia.

In pratica si ricorre per lo più a rimedi sintomatici, la cui efficacia è però alquanto relativa. Dei molti altri preparati terapeutici sperimentati, due soli hanno dato risultati favorevoli: il siero specifico ed il bismuto. Tuttavia essi presentano alcuni inconvenienti che ne limitano spesso l'impiego e, specie da noi, non vengono quasi mai adoperati.

Il siero, preparato e usato per la prima volta da Pettit in Francia, e successivamente da Uhlenhuth e Fromme in Germania, dà ottimi risultati se impiegato precocemente, tanto che in Francia, Germania, Inghilterra viene già preparato dai grandi istituti sieroterapici. Ha però l'inconveniente d'essere molto costoso, perchè ottenuto generalmente dal coniglio, unico animale da cui si possa ottenere con discreta costanza un siero di alto titolo. Inoltre è strettamente specifico e quindi, a meno di voler impiegare sieri polivalenti, di ancor più complessa preparazione, non sempre riesce efficace. E di ciò si deve in particolar modo tener conto da noi, dove i casi di leptospirosi, clinicamente tra di loro non differenziabili, specie all'inizio della malattia, sono dovuti a spirochete serologicamente molto diverse tra di loro.

Il bismuto, sperimentato per la prima volta sulla cavia, da Sazerac e collaboratori (1927), sotto forma di tartrobismutato di sodio, alla dose di 0,0005-0,001 per Kg. di animale, ha salvato costantemente la cavia se usato entro i tre primi giorni dall'inoculazione delle spirochete. L'azione del bismuto è stata in seguito accuratamente studiata da Uhlenhuth e collaboratori. Dopo aver sperimentato vari preparati, con varie modalità, essi concludono col confermare l'efficacia dei preparati di bismuto, scarsa

però, forse per lentezza d'assorbimento, per i preparati in soluzione oleosa, maggiore col bismuto colloidale, massima col Bismuto-Yatren A, preparato in soluzione acquosa (bismutil-jodo-ossichinolin-solfonato di sodio); 0,4 cc. di tale preparato salva quasi costantemente la cavia di 250-300 gr., anche se inoculato 2-4 giorni dopo l'infezione. È interessante però la constatazione che negli animali così trattati le spirochete permangono a lungo, virulente, negli organi, finchè cioè non si sia stabilita l'immunità naturale. Il bismuto non eserciterebbe cioè un'azione diretta di fronte alla spirocheta, ma, secondo Uhlenhuth, da una parte agirebbe mobilizzando le comuni difese organiche, dall'altra aumentando la resistenza dell'organismo di fronte alle sostanze patogene prodotte dalle spirochete.

La superiorità delle sospensioni acquose di bismuto su quelle oleose, è stata confermata successivamente anche da Thiry. Tuttavia, nonostante questi risultati promettenti, la terapia bismutica della leptospirosi è stata applicata solo in rarissimi casi nell'uomo (Borra, Alessio) e con risultati del resto incerti. Non dev'essere estraneo a questa riluttanza il timore che il bismuto possa danneggiare i reni ed il fegato già compromessi dall'infezione spirochetica.

Molti altri prodotti ancora sono stati sperimentati nella leptospirosi, per lo più con scarsa fortuna. Ricorderò fra questi i seguenti:

Il tartaro stibiato, che alla dose di 1 ctgr. prolungherebbe secondo Vanni, la vita delle cavie trattate precocemente. Thiry invece non ottiene alcun risultato dall'uso di un'altro sale di antimonio (antimonil-bis-ossichinolin-sulfonato di dietilamina, in soluzione acquosa). L'oro, l'argento, il nichel, l'antimonio, il selenio colloidali, il trypanblau, la yatren-caseina, hanno, secondo Uhlenhuth, una certa efficacia soltanto se inoculati prima della spirocheta. I sali d'arsenico, sia quelli tri- che quelli pentavalenti (atoxyl, salvarsan, neosalvarsan, atoxyl mercurico, atoxyl argentario, arsenico colloidale, silbersalvarsan, sale disodico di diossi-diamino-arsenobenzene-metilen-sulfoxilato di sodio con diossi-diamino-arsenobenzene-metilen-sulfoxilato argentario) sono del tutto inefficaci (Uhlenhuth, Kolle, Hübener e Reiter, Thiry, Hoffmann, Vanni, ecc.) ed è quindi strano come si trovi ancora qualcuno che li usi nell'uomo.

Altri prodotti risultati inefficaci, sono i seguenti: violetto metile, pioctanina, trypaflavina, optochina (Uhlenhuth), cloridrato d'emetina (Vanni), chinino (Hübener e Reiter), cloruro di sodio e rodio (Jahnel).

Il tiosolfato d'oro e di sodio in soluzione acquosa sarebbe invece efficace, secondo Thiry, contro la leptospiruria del topolino (0,2 ctgr. per 100 gr. di animale).

I sulfamidici e antipiretici sono stati usati, senza il minimo risultato, da Lohmüller, Hoffmann e da Wolf in casi di « Feldfieber ».

In complesso la ricerca di un efficace medicamento specifico della leptospirosi è ancora aperta. Perciò ho ritenuto opportuno iniziare un complesso di ricerche in questa direzione, sperimentando in particolar modo i nuovi preparati sintetici entrati nell'uso questi ultimi anni, nella terapia della malaria e delle infezioni settiche.

Proponendomi uno scopo essenzialmente pratico, m'è parso inutile somministrare il prodotto in esame prima di infettare l'animale con la spirocheta o immediatamente dopo l'infezione. Mi parve più opportuno introdurre il medicamento 24 ore dopo l'infezione.

Nelle mie ricerche ho preferito usare cavie relativamente grandi, di 300-350 gr., per quanto esse presentino l'inconveniente di superare talvolta spontaneamente l'infezione. D'altra parte, per la loro maggior resistenza di fronte alle spirochete, s'avvicinano di più a ciò che accade nell'uomo, e più difficilmente soccombono a malattie intercorrenti.

Le cavie venivano inoculate in peritoneo con pappa di fegato di una cavia morta per spirochetosi, e 24 ore dopo veniva iniziato il trattamento terapeutico. Ogni medicamento veniva sperimentato inizialmente su due animali. Se i risultati ottenuti su questi lo consigliavano, le esperienze venivano estese ad un maggior numero di cavie. Le dosi impiegate sono state in genere piuttosto alte e venivano dedotte da quelle che sono le normali dosi terapeutiche in medicina umana e veterinaria. Per giudicare dell'efficacia del medicamento sperimentato, ho tenuto conto della durata della sopravvivenza, considerata rispetto ai controlli non trattati (usavo ceppi di leptospire a virulenza relativamente costante) e dei reperti d'autopsia. I prodotti iniettabili venivano inoculati sottocute; gli altri, ridotti in polvere, venivano somministrati per via orale.

Enumero qui sotto i prodotti sperimentati; i risultati ottenuti sono raccolti nella tabella che segue.

SIEROTERAPIA SPECIFICA.

1) *Siero immune specifico*. — Ho usato un siero preparato immunizzando il coniglio con 3 ceppi di *Leptospira ictero-haemorrhagiae*, diversi dal ceppo usato per infettare le cavie in prova. Il siero così ottenuto agglutinava tale spirocheta fino al titolo di 1:50.000.

PROTEINOTERAPIA ASPECIFICA.

2) *Resolutin Russi*. — Si tratta di un idrolizzato proteico distribuito in fiale di 3 gradi.

3) *Trifenil*. — Ogni fiala del prodotto contiene: trisolfofenolo grammi 0,015, sodio nucleinico gr. 0,05, adrenalina al ‰ gr. 0,20, acqua distillata cc. 2.

VITAMINE.

4) *Adivit*. — È un preparato che contiene in soluzione acquosa il carotene (provitamina A) alla dose di 0,15 mgr. per cc. e la vitamina D₂ alla dose di 0,0125 mgr. per cc.

5) *Vitamina B₁*. — Ho usato il prodotto « Betaxin », costituito da cloridrato della vitamina B₁ sintetica in soluzione acquosa. 1 cc. del prodotto contiene 1 mgr. di vitamina.

6) 7) *Vitamina C*. — Ho usato i prodotti « Cebion » e « Ascorbina ». Ambedue sono costituiti da una soluzione al 5 % di acido l-ascorbico. Contrariamente all'aspettativa, essi non hanno influito per nulla, neppure sulle emorragie caratteristiche della leptospirosi.

8) *Priviot*. — È un prodotto in compresse, ciascuna delle quali contiene 0,5 mgr. di vitamina B₁, 0,25 mgr. di vitamina B₂, 25 mgr. di vitamina C e 5 mgr. del fattore P (citrina).

9) *Vi-K Lepetit*. — Il preparato contiene per cc. 5 mgr. di 2-metil-1-4-naftochinone (vitamina K) in soluzione oleosa. Dalle prove eseguite risulta che il prodotto è inattivo di fronte alle emorragie caratteristiche della leptospirosi.

METALLI PESANTI.

10) *Mercurio*. — Ho usato il bicloruro mercurico, in soluzione all' 1 ‰.

11) *Argento*. — Ho usato il prodotto « Isotachiolo » che è una soluzione al 10 ‰ del seguente sale: Ag_2SiF_6 .

12) 14) *Oro*. — Ho impiegato 3 diversi prodotti: il « Fosfocrisolo » costituito da un sale doppio aurosodico dell'acido amino-aril-fosfinoso e dell'acido iposolforoso, in soluzione oleosa. Il contenuto in oro è del 21,5 ‰; l'« Auritiolo » che è aurosolfito di sodio in soluzione acquosa (0,25 gr. per cc.); l'« Auradenil » che è un sale complesso oro-adenosin-fosforico, contenente 0,012 gr. d'oro per cc.

Mentre i due ultimi prodotti, idrosolubili, sono stati inoculati ripetutamente allo stesso animale, del primo, in considerazione del suo lento assorbimento, è stata fatta una sola o al massimo 2 iniezioni. Ricorderò che i sali d'oro avrebbero una netta influenza, secondo Thiry, sulla leptospiruria dei topini.

15) *Rodio*. — Ho usato il « Lantol » che è una sospensione acquosa di rodio colloidale. Un cc. ne contiene 0,0002 gr. Ricorderò che Jahnel ebbe risultati negativi dall'uso di un sale di rodio (cloruro di sodio e rodio).

16) *Bismuto*. — Date le ricerche relativamente abbondanti e concordi sull'uso di questo metallo, non volli ripetere semplicemente le ricerche altrui, ma preferii sperimentare un prodotto, il « Bismjol », in cui il bismuto, contrariamente a quanto accade di solito, agisce come anione e non come catione (jodobismutito di sodio 0,12 gr. + joduro di sodio 0,24 gr. per fiala, sciolti in glicole etilenico).

17) *Antimonio*. — Impiegai tale metallo sotto la forma di tartaro stibiato ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_7\text{SbK} + \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) come consigliato da Vanni.

SALI D'ARSENICO.

18) *Cacodilato di sodio*.

19) *Edojacol* (acido 4-ossi-3-acetil-amino-fenilarsinico; 0,25 gr. per compressa). Data la grande sensibilità della cavia agli arsenobenzoli, è

necessario usare dosi poco elevate. Però, come ho già ricordato, tutti sono concordi nel considerare gli arsenobenzoli del tutto inefficaci contro le leptospire.

SULFAMIDICI.

20) *Uliron*. — Ogni compressa contiene 0,5 gr. di 4-(4'amidobenzolsulfonamide)-benzolsulfondimetilamide.

21) *Septazina*. — Ogni compressa contiene 0,5 gr. di benzilamino-fenilsulfamide.

22) *Soluseptazina*. — È un prodotto idrosolubile, che contiene per cc. 0,06 gr. di γ -fenilpropilamino-fenilsulfamide- α - γ -disulfonato di sodio.

23) *Streptosil*. — Una compressa contiene 0,3 gr. di para-amino-fenil-solfamide.

24) *Aseptil*. — Si tratta della para-acetil-amino-benzen-solfamide, alla dose di 0,5 gr. per compressa.

25) *Diazoseptil*. — Si tratta di altro prodotto cortesemente fornitomi dalla Ditta Wassermann e che non è stato messo in commercio.

26) *Arsenaseptil*. — Anche questo prodotto, preparato a scopo sperimentale dalla Ditta Wassermann non si trova in commercio. La sua formula non è stata resa nota. Si sa che in esso l'arsenico è legato ad un gruppo sulfamidico.

27) *Rubraseptil*. — Come sopra. Il prodotto è idrosolubile e l'ho usato per iniezioni.

28) *Rubiazol*. — La composizione del prodotto è la seguente: carbosil-sulfamido-crisoidina. Ogni compressa contiene 0,20 gr. di rubiazol.

29) *Tioseptale*. — Si tratta di una sulfamido-piridina della seguente composizione: p.aminobenzol-sulfamido-piridina (0,5 gr. per compressa).

30) *Chinarsenaseptil*. — È un prodotto della Ditta Wassermann non messo in commercio. La sua composizione non è stata ancora resa nota.

ALTRI CHEMIOTERAPICI.

31) *Chinina solfato*. — Lohmueller afferma di aver avuto un qualche giovamento dall'uso di composti di chinino nella Feldfieber. Si trattava forse più che altro di un'azione sintomatica.

32) *Certuna*. — È un nuovo preparato antimalarico gameticida, della seguente composizione: dialchilammino-ossichinolin-amminobutano. Una compressa ne contiene 0,02 gr.

33) *Italchina*. — È un prodotto corrispondente all'Atebrin (0,10 gr. per compressa di bicloridrato-2-ossimetil-6-cloro-9- α -dietilammino-8-pentil-amino-acridina).

34) *Congasin* (amido-metil-chinolin-azina). — È un chemioterapico impiegato in medicina veterinaria nella cura delle tripanosomiasi.

35) *Salicilato di sodio*.

PRODOTTI VARI.

36) *Ricinoleato di sodio*. — Secondo Violle il ricinoleato di sodio in soluzione all'1‰, distrugge in 5-10 minuti in vitro, le leptospire. L'A. non esegue però prove in vivo.

37) *Taurocolato di sodio*. — Ricerche di Garnier e Reilly e di Noguchi, confermate recentemente da Mollaret e Simons, hanno dimostrato che il taurocolato di sodio in soluzione al 10‰, distrugge rapidamente in vitro le leptospire. I due primi AA. attribuiscono appunto a ciò la diminuzione delle leptospire che si nota nell'organismo non appena compare l'ittero. Mancano ricerche sperimentali in vivo.

38) *Tripoflavina*.

39) *Colina*. — Ho usato il prodotto « Biocholine » (cloridrato di colina - 2 ctgr. per cc.). Il prodotto dovrebbe aumentare il tasso della colesterinemia, che nel morbo di Weil è costantemente abbassato.

40) *Sagrotan*. — Si tratta di un disinfettante costituito da xilenolo-cresolo-clorurati al 10‰, più sapone al 22‰.

Dai dati fin qui esposti, che sono il frutto di una prima serie di ricerche d'orientamento, possiamo trarre le seguenti deduzioni:

La sieroterapia specifica dà ottimi risultati, anche se applicata relativamente tardi (quinta giornata) e anche se la malattia è sostenuta da ceppi diversi da quelli impiegati per ottenere l'immunsiero.

Nessun evidente risultato è stato rilevato dall'impiego di proteine aspecifiche o delle vitamine A, B₁, C, D₂, K, P (Priovit).

PRODOTTI	Dose singola	Numero delle somministrazioni	Dose complessiva	Cavie inoculate	Morte dopo giorni	Controlli morti dopo giorni	Ceppo di leptospira usato
<i>Sieroterapia specifica:</i>							
1. Siero immune	2,5 cc.	1	2,5 cc.	2	sopravv.	9, sopravv.	Fiumicino 2°
»	1,4 cc.	1 (*)	1,4 cc.	2	sopravv.	7, sopravv.	Zini
<i>Proteinoterapia aspecifica:</i>							
2. Resolutin 2° gr.	0,5 cc.	4	2 cc.	2	6,7	4,5	»
3. Trifenil	0,5 cc.	4	2 cc.	2	6,7	4,5	»
»	1 cc.	4-5	4-5 cc.	2	4,6	6	Fiumicino 2°
<i>Vitamine:</i>							
4. Adivit	1 cc.	5-6	5-6 cc.	2	6,9	6,8	Scollo
5. Betaxin	0,5 mgr.	4	2,5 mgr.	4	5,5, 5,6	5, 6, 9	Zini
6. Ascorbina	0,05 gr.	5	0,2 gr.	2	5,7	5	Bianchi 1°
7. Cebion	0,05 gr.	7-9	0,35-0,45 gr.	3	6, 8, 9	7, sopravv.	Fiumicino 4°
8. Priovit	1 compressa	5-6	5-6 compresse	6	6,8,8,8, 12	6,7,8, sopravv.	Zini
9. Vi-K	0,5 cc.	5	2-5 cc.	4	6,6,6,6	6,8	Scollo
<i>Metalli pesanti:</i>							
10. Bicoloruro mercurico 1°/nn	1 cc.	4	4 mgr.	2	5,5	4,7	Zini
11. Isotachiole	0,25 cc.	3	0,75 cc.	2	7,7	10, sopravv.	Fiumicino 2°
»	0,5 cc.	3	1,5 cc.	2	4,5	10, sopravv.	»
12. Fosfocrisolo	0,10 gr.	1	0,1 gr.	1	2 (**)	9, sopravv.	»
»	0,005-0,01	2	0,015 gr.	3	6 (**), 7,15	5, 7, 8, 9, sopr.	Zini
»	0,005 gr.	2	0,01 gr.	1	5 (*), 7	5, 7, 8	Fiumicino 2°
»	0,001 gr.	1	0,001 gr.	2	6	9, sopravv.	Zini
13. Auritiolo	0,0125 gr.	2-4	0,025-0,05 gr.	2	4 sopravv.	4	Fiumicino 2°
»	0,01 gr.	4	0,04 gr.	2	5, 10	5, 5, 5	Zini
»	0,005 (I)-	2	0,015 gr.	1	6	5, 7, 8	»
»	0,01 (II) gr.						»
»	0,005 gr.	2	0,01 gr.	3	6, 6, 7	5, 7, 8	»
14. Auradenil	0,0025 (I, II)-	4	0,015 gr.	1	8 (*)	4, 4	»
»	0,005 (III, IV) g.						»
15. Lantol	1 cc.	3	3 cc.	3	5, 7, 9	4, 7, 8	»
16. Bismjol	0,5 cc.	1-2	0,5-1 cc.	2	3, 4	4	»
»	1 cc.	1	1 cc.	2	4,4 (**)	4,7	»
17. Tartaro stibiato 1%	3 cc.	1-3	0,03-0,09 gr.	2	2 (**), 4	6,6	»
»	1 cc.	6	0,075 gr.	4	6, 6, 9, 10	7, sopravv.	»
»	1 cc.	2-5	0,02-0,05 gr.	2	4, sopravv.	3	»

(*) In V giornata dall'infezione.

(**) Muore per intossicazione dovuta al farmaco, senza mostrare lesioni riferibili alla leptospira.

P R O D O T T I	Dose singola	Numero delle somministrazioni	Dose complessiva	Cavie inoculate	Morte dopo giorni	Controlli morti dopo giorni	Ceppo di leptospira usato
<i>Salì d'arsenico:</i>							
18. Cacodilato di sodio . . .	0,25 gr.	4	1 gr.	2	4 (*), 4	4,7	Zini
19. Edojacol	0,125 gr.	4	0,5 gr.	2	5,5	10 sopravv.	Fiumicino 2°
20. Uliron	0,25 gr.	6	1,5 gr.	2	8,9	6,8	Scollo
<i>Sulfamidici:</i>							
21. Septazina	0,25 gr.	5	1,25 gr.	2	5,5	5	Bianchi 1
22. Soluseptazina	2,5 cc.	5	12,5 cc.	2	5,7	6,8	Zini
»	1 cc.	5	5 cc.	2	5,5	5	Bianchi 1
23. Streptosil	0,075 gr.	5	0,375 gr.	2	6,6	6,8	»
24. Aseptil	0,25 gr.	4	1 gr.	2	5,5	4,5	Zini
25. Diazoaseptil	0,2 gr.	4	0,8 gr.	2	5,6	4,5	»
26. Arsenaoseptil	0,05 gr.	4	0,2 gr.	2	4,5	4,5	»
27. Rubraseptil	0,05 gr.	4	0,2 gr.	2	4,4	6	Fiumicino 2°
»	0,025 gr.	4-5	0,1-0,125 gr.	2	4,7	4,5	Zini
28. Rubiazol	0,1 gr.	5	0,5 gr.	2	6,7	5	Bianchi 1
29. Tioseptale	0,125 gr.	5	0,625 gr.	2	5,5	5	»
30. Chinarsenaseptil	0,125 gr.	3-7	0,375-0,875 gr.	7	5, 5, 5, 6, 6 8, sopravv.	4, 5, 6, 8 sopravv.	Zini
<i>Altri chemioterapici:</i>							
31. Chinina solfato	0,05 gr.	5-7	0,25-0,35 gr.	4	6, 6, 6, sopravv.	8, sopravv.	»
32. Certuna	0,01 gr.	5-8	0,05-0,08 gr.	4	6, 7, 8, sopravv.	8, sopravv.	»
33. Italcina	0,1 gr.	4	0,4 gr.	2	4,5	6,8	»
34. Congasin	0,02 gr.	3	0,06 gr.	2	7,7	7,9	Fiumicino 2°
»	0,005 gr.	6	0,03 gr.	2	7,8	7,9	»
35. Sodio salicilato	0,25 gr.	5-6	1,25-1,5 gr.	2	6,6	5,5	Zini
<i>Prodotti vari:</i>							
36. Ricinoleato di sodio 2°/100	10 cc. (I) - 5 cc. (II)	2	0,03 gr.	2	3 (*), 6	4,7	»
»	2,5 cc.	4	0,02 gr.	2	5,5	4	»
37. Taurocolato di sodio 1 %.	0,5 cc.	4	0,02 gr.	2	5,6	3	»
38. Tripaflavina 1 %	5 cc.	1	0,05 gr.	2	2 (*), 2 (*)	4,7	»
»	1 cc.	1	0,01 gr.	2	2 (*), 2 (*)	4	»
»	0,2 cc.	5-7	0,01-0,014 gr.	6	5, 6, 7, 7, 9 sopravv.	6, 6, 7, sopravv.	»
39. Biocholine	0,7 cc.	5	0,07 gr.	2	6,7	5, 6, 9	»
40. Sagrotan 1 %	1 cc.	5	5 cc.	2	5,5	6,6	»

(**) Muore per intossicazione dovuta al farmaco, senza mostrare lesioni riferibili alla leptospira.

Le vitamine C, K, P non sono risultate attive neppure di fronte alle emorragie caratteristiche della leptospirosi.

Dei metalli pesanti sono risultati più dannosi che utili, probabilmente per la loro azione sul rene e sul fegato, i sali di mercurio, argento, antimonio, bismuto; inefficace il rodio colloidale. I sali aurici, usati a dosi forti, intossicano facilmente l'animale e danneggiano particolarmente i reni. Si ha però l'impressione che in qualche caso essi abbiano una certa azione sulla spirocheta. Le dosi più basse sono però inefficaci, sì che tali prodotti in cui il limite tossico è sì vicino al limite attivo, non sono praticamente adoperabili.

I sali d'arsenico sono più dannosi che innocui e lo stesso è da dirsi dei sulfamidici e di tutti gli altri prodotti che ho sperimentato, specie se usati a dosi alte.

In complesso si può dire che nessuno dei preparati sperimentati, eccezion fatta per il siero specifico, ha dato risultati favorevoli. Ad ogni modo i risultati ottenuti con i sali d'oro consigliano di continuare ed estendere le ricerche in questa direzione.

RIASSUNTO

L'A. sperimenta su 140 cavie infettate con la leptospira ittero-emorragica, l'azione di 39 prodotti terapeutici di vario tipo. Risultati nettamente favorevoli sono stati ottenuti soltanto dall'impiego del siero specifico, mentre qualche altro preparato sembra influire, sia pure molto blandamente, sul decorso della malattia.

SUMMARIUM

In caviis 140 leptospira icterohaemorrhagica infectis Auctor periclitatus est quid possent 39 inventa therapeutica genere ac natura diversa. Exitus vero plane secundos propitiosque hunc solum arripuit, cum serum specificum, quod dicimus, adhibuit.

Nonnulla alia medicamenta videntur illa quidem de morbi decursu nonnihil inmutare, parce vero ac leviter.

BIBLIOGRAFIA

1. ALESSIO F., « Sulla presenza di leptospirosi in provincia di Mantova », Giorn. Chim. Med., 21, 237-255 (1940).
- 1^{bis}. BORRA E., « Contributo allo studio delle leptospirosi in Etiopia », La Riforma Med., 56, 648-654 (1940).
- 1^{ter}. GARNIER M., REILLY J., « Action de la bile sur la virulence du Spirochaeta icterohemorrhagiae », C. R. Soc. Bio., 80, 41-42 (1917).
2. HOFFMANN R., « Klinische Beobachtungen an Feldfiebererkrankungen des Jahres 1939 », D. med. Wschr., 66, 456-459 (1940).
3. HUEBENER, REITER, « Die Aetiologie der Weilschen Krankheit », Zeitschr. f. Hyg., 81, 171-195 (1916).
4. JAHNEL F., « Weitere Untersuchungen über die chemotherapeutischen Eigenschaften von Rhodiumverbindungen », Zeitschr. f. Immunitätsf., 92, 534-550 (1938).
5. LOHMUELLER W. jr., « Feldfieber in der ärztlichem Landpraxis », Münch. Med. Wschr., 85, 1993-1996 (1938).
6. MOLLARET P., SIMONS H., « Sensibilité de Spirochaeta ictero-hemorrhagiae à la saponine », C. R. Soc. Biol., 128, 1002-1004 (1938).
7. PETTIT A., « Contribution a l'étude des Spirochétidés », Paris, 1928.
8. SAZERAC R., NAKAMURA H., « Sur le mécanisme de l'action préventive du bismuth contre la spirochétose ictérohémmorragique », C. R. Acad. Sc., 187, 181-182 (1928).
9. SAZERAC R., NAKAMURA H., « Pouvoir préventif et pouvoir curatif du bismuth vis-à-vis du Sp. icterohemorrhagiae », B. Acad. Sc., 97, 774-776 (1927).
10. THIRY U., « Chimiothérapie des leptospiroses spontanée et provoquée chez la souris blanche », C. R. Soc. Biol., 114, 172-174 (1933).
11. UHLENHUTH, FROMME, « Ein Schutz- und Heilserum gegen die Weilsche Krankheit », D. Med. Wschr., 44, 705-706 (1918).
12. UHLENHUTH P., SEIFFERT W., « Zur Chemotherapie der Weilschen Krankheit », Med. Klini., 24, 568-569 (1928).
13. UHLENHUTH P., SEIFFERT W., « Zur Wismuttherapie der Weilschen Krankheit », Cbl. Bakter. I Orig., 110, 47-53 (1929).
14. UHLENHUTH, ZIMMERMANN, « Zur Epidemiologie und Therapie der Weilschen Krankheit », C. f. Bakter., 135, 151-156 (1935).

15. VANNI V., « Sulla chemioterapia della spirochetosi ittero emorragica », *Rif. Med.*, 40, 916-917 (1924).
 16. VIOLLE H., « Action du ricinoléate de soude sur divers Spirochètes », *C. R. Soc. Biol.*, 116, 1004-1007 (1934).
 17. WOLF G., « Klinische Betrachtungen und Untersuchungen über eine typische "Sommererkrankung" (Schlammfieber) », *Ther. der Gegenwart*, 81, 49-53 (1940).
-