

50. Leonardo TENTORI e Girolamo VIVALDI. — **Sindrome mortale caratterizzata da manifestazioni a carico del sistema nervoso nel ratto alimentato con una dieta altamente purificata contenente solfonamidoguanidina. (Nota preventiva).**

**Riassunto.** — Gli AA. descrivono una sindrome mortale con manifestazioni a carico del sistema nervoso che si produce nei ratti dopo circa 6 mesi di alimentazione con una dieta altamente purificata contenente solfonamidoguanidina.

**Résumé.** — Les Auteurs ont exécuté des recherches sur 80 rats albinos en cours d'accroissement, alimentés par des diètes synthétiques contenant tous les facteurs connus à l'exception de l'acide folique, et additionnées de solfonamidoguanidine et streptomycine.

Tous les animaux alimentés par la diète contenant solfonamidoguanidine ont accusé, après 6 mois environ depuis le commencement de l'expérience, un syndrome caractérisé par des manifestations à la charge du système nerveux qui les menait à mort en 48-72 heures.

Cette symptomatologie ne s'est pas manifestée dans les rats alimentés par la diète contenant streptomycine et, d'après les résultats des recherches exécutées, elle n'est pas en rapport avec la carence d'acide folique.

**Summary.** — The authors have carried out nutrition experiments on 80 growing rats fed with a synthetic diet containing all known growth factors with the exception of folic acid, to which sulphoguanidine and streptomycin were added. All animals fed with the sulphoguanidine containing diet developed about 6 months after the beginning of the experiment, a characteristic syndrome characterised by nervous symptoms which led to their death in 48-72 hours. This symptomatology was not found in animals fed with the streptomycin containing diet and does not seem to be related to the folic acid deficiency.

**Zusammenfassung.** — Verf. beschreiben eine Versuchsreihe auf 80 weissen im Wachstum begriffenen synthetisch ernährten Ratten. Es wurden ihnen alle bekannten Nährfaktoren verabreicht, mit Ausnahme der Folsäure, unter Zugabe von Sulfonamidoguanidin und Streptomycin. Alle unter Zugabe von Sulfonamidoguanidin ernährten Tiere wiesen etwa 6 Monate nach Versuchsbeginn Anzeichen einer Störung des Nervensystems auf, die binnen 48-72 Stunden tödlich verlief. Die unter Verabreichung

von Streptomycin ernährten Tiere wiesen obige Symptome nicht auf. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kann festgestellt werden dass obige Symptome nicht mit dem Mangel an Folsäure zusammenhängen.

---

Con l'introduzione da parte di MARSHALL e coll. (1) della solfonamidoguanidina quale sostanza antibatterica scarsamente assorbibile, è stato possibile studiare negli animali non solo il fabbisogno delle singole vitamine, ma anche le modalità e l'estensione della sintesi che può avvenirne ad opera della flora intestinale. E' evidente che, sopprimendo completamente tale sintesi, è possibile provocare carenze dei singoli fattori del gruppo B, studiare il fabbisogno di tali fattori in diete differenti e fare luce sulle relazioni metaboliche che si sospettano esistere tra di essi.

Tale metodo di indagine ha dato, negli ultimi anni, risultati positivi rendendo possibile la dimostrazione che acido folico e biotina sono sintetizzati ad opera della flora intestinale del ratto. Analogamente non è improbabile che, ricorrendo allo stesso metodo di sperimentazione biologica, si possa riuscire a mettere in evidenza la eventuale esistenza di fattori sconosciuti normalmente anche essi sintetizzati ad opera della flora intestinale.

Abbiamo pertanto eseguito esperienze su 80 ratti albini provenienti dallo stesso allevamento, alimentati con dieta sintetica altamente purificata per i fattori idrosolubili, addizionata di tutti i principi attivi noti ad eccezione dell'acido folico. L'esclusione di un fattore noto quale l'acido folico era dovuta alla necessità di avere un indice del grado di sterilizzazione raggiunto nel tubo digerente degli animali in esperimento, dato che sul momento non era nelle nostre intenzioni compiere uno studio batteriologico della flora intestinale.

Gli animali sono stati suddivisi in due lotti: al primo veniva somministrato, mescolato nella dieta, il 2% di solfonamidoguanidina, al secondo l'1‰ di streptomina. A distanza di circa 4 mesi tutti gli animali alimentati con la dieta supplementata con solfonamidoguanidina, e parte di quelli alimentati con la dieta supplementata con la streptomina hanno presentato i sintomi ematologici della carenza di acido folico. Gli animali che presentavano la sindrome carenziale sono stati curati con acido folico somministrato parenteralmente fino ad ottenere la completa guarigione ematologica; quelli che tale sindrome non avevano ancora chiaramente manifestato sono stati passati dalla dieta contenente streptomina a quella contenente

---

(1) MARSHALL E. K. jr., BRATTON A. C., CALVIN W. H. J., LITCHFIELD J. T. jr., Bull. Johns Hopkins Hosp., 67, 163 (1940).

solfonamidoguanidina. Continuando nella osservazione degli animali sempre alimentati con le diete sopradette, è stato notato, nei ratti alimentati con dieta addizionata con solfonamidoguanidina, intorno al 5°-6° mese ed a distanza variabile di tempo, l'insorgenza di una sindrome caratterizzata da ipotermia, torpore, paresi a carico soprattutto degli arti del treno posteriore e, periodicamente, da crisi di tipo tetanico della durata di circa 1-2 minuti primi con estensione degli arti anteriori e posteriori e della coda, arresto completo del respiro ed opistotono marcato, crisi che si risolvevano lentamente con la graduale scomparsa dei fenomeni descritti. Gli animali che hanno presentato questi sintomi sono tutti venuti a morte dopo circa 48-72 ore dall'insorgere della sindrome, che si è manifestata in tutti indistintamente i ratti, in numero di 60, alimentati con dieta contenente solfonamidoguanidina, sia che tale dieta avessero ricevuto fin dall'inizio dell'esperimento, sia che ad essa fossero stati trasferiti da quella addizionata con la streptomicina soltanto uno o due mesi prima; al contrario tutti gli animali che, durante lo stesso periodo di tempo, hanno sempre ricevuto la dieta addizionata con streptomicina non hanno presentato le manifestazioni descritte, e sono tuttora viventi a distanza di circa 8 mesi dall'inizio dell'esperimento.

L'autopsia dei ratti venuti a morte consecutivamente alla sindrome descritta non ha dimostrato alterazioni macroscopiche degne di nota se si eccettuino i caratteristici aumenti di volume e di vascolarizzazione della tiroide in relazione con l'influenza che la solfonamidoguanidina esercita sulla ghiandola.

L'indagine batteriologica ha escluso che il complesso sintomatologico descritto sia causato da una infezione a carattere epidemico.

Per quanto riguarda la possibilità che si tratti di manifestazioni tossiche comunque provocate dalla solfonamidoguanidina è noto che, nel corso di ricerche circa l'azione della sostanza sulla tiroide e sul metabolismo basale del ratto, numerosi AA. hanno alimentato ratti albini con diete complete, non sintetiche, addizionate di solfonamidoguanidina nell'ammontare del 2% senza osservare fenomeni gravi di tossicosi (2), (3); l'osservazione degli animali così trattati è stata prolungata da ASTWOOD e coll. (4) fino a 6-7 mesi dall'inizio dell'esperimento, e nel suo lavoro non vengono riferiti fenomeni tossici, nè viene indicata la percentuale della mortalità.

Vitamina B<sub>1</sub>, acido folico, concentrati di vitamina B<sub>12</sub> dal fegato e da culture di *streptomyces griseus* ed estratti di fegato commerciale sommini-

---

(2) HUGHES, A. M., *Endocrinology*, 34, 69 (1944).

(3) SEEGAR JONES G. E., DELFS E., FOOTE E. C., *Endocrinology*, 38, 337 (1946).

(4) ASTWOOD E. B., SULLIVAN J., BISSEL A., TYSLOWITZ R., *Endocrinology*, 32, 210 (1943).

strati parenteralmente, lievito di birra secco ad alta attività somministrato per sonda gastrica non hanno efficacia preventiva o curativa sulla sindrome descritta; anche 20 unità Collip di estratto acquoso di paratiroide iniettate giornalmente insieme a gluconato di calcio non hanno modificato il decorso mortale della malattia in atto.

Dall'esame dei risultati fino ad ora ottenuti non è possibile trarre una conclusione precisa circa la causa delle alterazioni che sono alla base della sindrome mortale presentata dai ratti alimentati con la dieta contenente solfonamidoguanidina. Si può tuttavia affermare che tali alterazioni non sono dipendenti da una infezione e che, probabilmente, non sono causate da tossicosi da solfonamidoguanidina. I risultati delle citate ricerche sulla azione prolungata della solfonamidoguanidina nel ratto ed il fatto che la sindrome da noi descritta insorge negli animali passati dalla dieta contenente streptomicina a quella addizionata con solfonamidoguanidina dopo 1 o 2 mesi dal cambiamento di dieta, anzichè dopo circa 6 mesi come è avvenuto in tutti gli animali che hanno sempre ricevuto solfonamidoguanidina, giustificano la seconda affermazione che è stata da noi fatta sia pure in via ipotetica.

Che tale sintomatologia non si sia prodotta nei ratti alimentati con la dieta contenente streptomicina può dipendere dal fatto che, a causa della maggiore facilità nello sviluppo di una resistenza alla sostanza da parte di vari ceppi di germi, esiste nel tratto intestinale degli animali trattati con essa una flora batterica più varia e comunque in grado di sintetizzare in maggior copia i principi attivi necessari al benessere degli animali stessi.

I fatti osservati nel corso delle nostre ricerche ci sembrano particolarmente interessanti e saranno oggetto di ulteriori esperimenti.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Biologia.

*Nota:* Con una recentissima comunicazione, di cui solo ora veniamo a conoscenza, NICHOL e coll. (5) hanno riferito, in una seduta della Società Americana dei Chimici Biologi, di avere osservato l'insorgere di «una caratteristica paralisi in pulcini mantenuti ad una dieta carente di acido folico oppure ad una dieta contenente vitamina B<sub>12</sub> e minime quantità di acido folico»; non vengono aggiunti altri particolari.

---

(5) NICHOL C. A., HARPER A. E., DIETRICH L. S., ELVEHJEM C. A., Federation Proc., 8, 233 (1949).