

2. Augusto CORRADETTI e Gabriele GRAMICCIA – Azione dei medicinali sulle forme del ciclo schizogonico del *Plasmodium elongatum* in relazione con il tipo di cellula ospite.

Le numerose ricerche sull'azione dei medicinali antischizontici nei plasmodi possono suddividersi in tre gruppi: 1° ricerche relative all'azione sui diversi stadi del ciclo endoeritrocitico; 2° ricerche sul meccanismo con cui quest'azione si esplica; 3° ricerche relative all'azione dei medicinali sulle forme schizogoniche che in alcune specie di plasmodi si sviluppano nel citoplasma di cellule diverse dai globuli rossi.

Le ricerche del *primo gruppo* sono state iniziate da GOLGI (1). Egli in base alle proprie ricerche sperimentali giungeva alla conclusione che il *P. malariae* viene colpito dalla chinina specialmente al momento in cui i merozoiti liberandosi dalla rosetta arrivano a diretto contatto con il plasma sanguigno, mentre le forme parassitarie situate nel globulo rosso restano da questo tanto più protette quanto più spesso è lo strato di globulo rosso che separa il parassita dal plasma. Secondo GOLGI nel *P. vivax* si osserva invece una azione più rapida, più sicura e più radicale anche sulle forme intraglobulari del parassita per l'esistenza di particolari fattori quali il rapido consumo dell'emoglobina da parte del parassita, il rigonfiamento e la rarefazione della sostanza globulare.

MARCHIAFAVA e BIGNAMI (2) studiarono lo stesso problema sul *P. immaculatum* giungendo alla conclusione che anche in questo plasmodio la massima e più rapida azione del rimedio si esplica su quella fase di vita extraglobulare del parassita che segue alla sporulazione compiuta; sulle altre fasi di vita del parassita la chinina agisce impedendone la nutrizione e lo sviluppo ma il rimedio è inefficace ad arrestare il processo di scissione appena questo sia iniziato.

Risultati diversi sono stati riferiti da SANT'ANA QUEIROZ (3) il quale ha osservato nel *P. knowlesi* che l'atebrina agisce in modo crescente col progredire dello sviluppo dei parassiti nei globuli rossi, che le forme più sensibili al medicamento sono quelle in cui si inizia e si svolge la scissione della cromatina, e che compiuta la suddivisione della cromatina e cominciate le trasformazioni che ca-

ratterizzano il processo di sporulazione, il medicamento spiega una scarsa efficacia.

ARCHETTI (4), somministrando italchina, ha confermato sul *P. knowlesi* le conclusioni di GOLGI relative al *P. malariae* per quanto riguarda la mancata azione parassitocida sulle forme prossime alla schizogonia, ma afferma di non aver constatato alcuna azione sui merozoiti allo stato nascente, liberi nel plasma. Secondo ARCHETTI l'azione dell'italchina sarebbe meno marcata all'inizio, più intensa durante l'accrescimento del parassita e diminuirebbe con l'ulteriore sviluppo fino a cessare quando il globulo rosso è in gran parte distrutto.

Le ricerche del *secondo* gruppo hanno avuto inizio nel secolo scorso. GOLGI (1) riferisce che BINZ in ricerche sperimentali giungeva alla conclusione che la chinina toglie al protoplasma dei parassiti l'attitudine ad assorbire e ad elaborare l'ossigeno. Riferisce inoltre che ROSSBACH riteneva che per azione della chinina l'ossigeno dell'emoglobina si combini più saldamente con essa e per questo motivo non possa prestarsi bene ai processi di ossidazione, ciò che implicherebbe un'influenza indiretta sul parassita. Tanto l'interpretazione di BINZ che quella di ROSSBACH sono basate sul presupposto che la chinina espliciti la propria azione sui parassiti situati nell'interno del globulo rosso.

Invece GOLGI, in base alle sopra esposte ricerche, giungeva, come si è detto, a concludere che la massima azione della chinina si esplica sui merozoiti liberi, per cui la sua interpretazione appare basata sul presupposto che la chinina attiva sia contenuta nel plasma.

Le ricerche di GAGLIO (5) dimostravano che la massima parte della chinina somministrata si fissa nella porzione corpuscolare del sangue e solo una minima parte è reperibile nella porzione sierosa. GAGLIO concludeva che la proprietà della chinina di fissarsi elettivamente nei globuli rossi, che nella malaria sono parassitiferi, deve entrare in gran conto nella spiegazione della sua efficacia terapeutica.

Recentemente FULTON e CHRISTOPHERS (6), studiando il metabolismo respiratorio del *P. knowlesi*, hanno determinato che i medicinali presentano un effetto inibitorio sull'assunzione di ossigeno da parte dei globuli rossi parassitati, effetto che risulta paral-

lelo all'efficacia del medicamento usato. I loro reperti vanno pertanto riallacciati alle ricerche farmacologiche di BINZ, ROSSBACH e GAGLIO.

ARCHETTI (4), nelle sopra citate ricerche, è giunto alla conclusione che si dovrebbe dedurre che i medicamenti antimalarici non agiscono sui parassiti negli stadi extraglobulari e in quegli stadi i quali, per aver raggiunto lo sviluppo completo e per aver ormai distrutto il globulo rosso, non richiedono ulteriori quantità di ossigeno; e che i medicamenti antimalarici agirebbero quindi in presenza di emoglobina attiva.

Le ricerche del *terzo gruppo* hanno avuto inizio del tutto recentemente con la comunicazione di JAMES e TATE (7) relativa alla inefficacia dei medicamenti sulle forme endoistiocitarie del *P. galinaceum*. Tale inefficacia sul ciclo endoistiocitario di questo e di altri plasmodi è stata confermata da vari autori e constatata da noi stessi.

Il presente lavoro costituisce un contributo alle ricerche del terzo gruppo, in quanto intendiamo determinare l'azione dei medicamenti sulle forme del ciclo schizogonico del *P. elongatum* in relazione col tipo di cellula ospite, *senza ritenerci per ora giustificati a trarre deduzioni circa l'essenza del meccanismo d'azione dei medicamenti antischizontici sui plasmodi in generale*.

Come è noto dalle ricerche di HUFF (8) HUFF e BLOOM (9), CORRADETTI (10), CORRADETTI e GRAMICCIA (11), risulta che il *P. elongatum* presenta un ciclo schizogonico nelle cellule ematiche ed ematopoietiche (ciclo endoemoblastico), che si svolge parallelamente al ciclo schizogonico endoeritrocitico e che deve essere considerato come espressione parziale del ciclo normale della specie. In altre parole il *P. elongatum*, a differenza di tutti gli altri emosporidi finora conosciuti, ha la proprietà di svilupparsi, in qualsiasi momento del decorso dell'infezione parassitaria, tanto nei globuli rossi che in tutti i tipi di cellule ematiche ed ematopoietiche. Pertanto, come abbiamo dimostrato nel nostro precedente lavoro (11), il ciclo endoemoblastico si differenzia nettamente dal ciclo endoistiocitario presente in altre specie di plasmodi aviari, per la sede istologica, per i caratteri del decorso e per il significato biologico.

Le presenti ricerche sono rivolte a due obbiettivi fondamentali:

1) Determinare un'eventuale azione dei medicamenti sul decorso dell'infezione da *P. elongatum* in rapporto con il momento della somministrazione e col variare della dose.

2) Determinare l'azione comparativa dei medicamenti sui parassiti situati rispettivamente nei globuli rossi maturi, e nei diversi tipi di cellule ematiche.

MATERIALE E TECNICA

Come animali da esperimento sono stati usati i canarini. Tutti i canarini di ciascun gruppo di esperimenti sono stati contemporaneamente infettati mediante inoculazione di sangue prelevato da un unico canarino infetto. Il sangue veniva mescolato a uguale quantità di citrato di sodio e la mescolanza veniva inoculata nei muscoli pettorali nella dose di 1/10 di cc. per ciascun canarino.

Il ceppo di *P. elongatum* usato è stato il ceppo americano inviato dal dott. COGGESHALL dell'Istituto Rockefeller di New York, che è servito anche per le precedenti ricerche (10, 11).

Dal giorno seguente all'inoculazione di sangue infetto si esaminava quotidianamente il sangue periferico di ciascun canarino in esperimento. Al momento della morte spontanea o provocata si allestivano preparati di midollo osseo per lo studio delle cellule ematopoietiche.

I medicamenti usati sono stati il bisolfato di chinina in soluzione acquosa e l'italchina in sospensione acquosa da agitare al momento dell'uso. I liquidi medicamentosi venivano somministrati direttamente nello stomaco dei canarini mediante una sondina di gomma lunga circa 5 cm. innestata al beccuccio di una comune siringa graduata.

SPIEGAZIONE DEI SEGNI DELLE TABELLE

- S Forme del ciclo schizogonico.
- G Gametociti.
- Negativo.
- + Meno di un parassita per campo microscopico.
- + + Più di un parassita per campo microscopico.
- Morto spontaneamente.
- Ucciso.
- Presenza di parassiti nelle cellule ematopoietiche del midollo osseo.
- Assenza di parassiti nelle cellule ematopoietiche del midollo osseo.

TABELLA I

Giorno a partire dall'inoculazione	CANARINI TRATTATI						Controllo	
	S ⁶⁵	G	S ⁶⁷	G	S ⁶²	G	S ⁶⁴	G
6	—	—	—	+	—	—	—	—
7	—	+	—	+	—	—	—	+
8	+	+	C	—	—	+	—	+
9	C	+	C	—	—	+	C	—
10	+	+	—	+	C	—	C	—
11	■		■		C	—	C	—
12	■		■		C	—	C	—
13					—	+	—	+
14					■		●	
15					■		■	
16							●	
17							■	
18								+
19								+
20								+
21								+
22								+
23								+
24								+
25							■	

TABELLA II

Giorno a partire dall'inoculazione	CANARINI TRATTATI		CONTROLLI	
	S ⁷⁶	G	S ⁷⁸	G ⁷⁹
6	—	—	—	—
7	—	—	—	+
8	—	—	—	+
9	—	+	—	+
10	—	+	+	+
11	C	—	+	+
12	—	+	—	+
13	+	—	■	—
14	C	+	—	+
15	+	+	—	—
16	C	+	—	+
17	—	■	—	+
18	—	■	—	+
19	—	—	—	+
20	—	—	—	+
21	—	—	—	+
22	—	—	—	+
23	—	—	—	—

cronico

DECORSO GENERALE DELL'INFEZIONE NEGLI ANIMALI TRATTATI E NEI CONTROLLI

I serie di esperienze. — I canarini usati in questa serie di esperienze sono stati 7, di cui 6 sono stati trattati con bisolfato di chinina e 1 è stato lasciato come controllo senza trattamento. La somministrazione del medicamento in singole dosi giornaliere da 2 mg. (dose dimostratasi sufficiente a troncane nettamente le infezioni da *P. praecox*) è stata iniziata in tutti i canarini trattati a partire dal terzo giorno di positività del sangue periferico. Al canarino n. 65 fu somministrata un'unica dose, al n. 67 due dosi, al n. 62 tre dosi, al n. 64 quattro dosi, ai nn. 63 e 66 cinque dosi: le varie dosi furono date sempre in giorni consecutivi alla prima.

Tutti i canarini, tranne il n. 66, furono sacrificati, quando non coincise una morte spontanea, il giorno seguente a quello in cui fu somministrata l'ultima dose di medicamento, al fine di osservare l'effetto del medicamento sui parassiti in via di sviluppo nei tessuti ematopoietici.

I risultati degli esperimenti sono espressi nella tabella I.

Dalla tabella I si rileva che la somministrazione per 1-5 giorni consecutivi di bisolfato di chinina in dosi quotidiane di 2 mg. non esplica alcun effetto apprezzabile sulla moltiplicazione dei parassiti nelle cellule ematopoietiche del midollo osseo e sulla presenza dei parassiti (forme schizogoniche o gametociti) nella circolazione periferica.

II serie di esperienze. — Dati i risultati ottenuti nella I serie di esperienze si è voluto osservare quale fosse l'azione di singole dosi più intense somministrate una sola volta o ripetute a intervalli. Si sono quindi inoculati 4 canarini, di cui 2 furono lasciati come controllo senza trattamento. Al canarino 80 fu somministrata una dose di 5 mg. di bisolfato di chinina al terzo giorno di positività del sangue periferico e al canarino 76 furono date tre dosi di 5 mg. ciascuna rispettivamente al 3°, 6° e 8° giorno di positività.

I risultati sono esposti nella tabella II.

Dalla tabella II si deduce che anche la somministrazione di dosi di 5 mg. di bisolfato di chinina, eventualmente ripetuta a brevi intervalli, non influenza il decorso dell'infezione da *P. elongatum* e non impedisce l'esito mortale.

TABELLA III

Giorno a partire dall'ino- culazio- ne	CANARINI TRATTATI					CONTROLLI				
	81	82	83	90	93	84	85	91	92	94
	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G
6	— —	— —	— —	— —	++ +	— —	— —	— —	— —	— —
7	— —	— +	— —	— —	++ +	— —	— —	— —	— —	— —
8	— —	+ +	+ +	— —	++ ++	— +	— —	— —	— —	— —
9	— —	I — +	+ +	— —	++ ++	— —	+ +	+ —	— —	— —
10	+ +	— —	I + +	— —	I + +	+ —	+ +	+ +	— —	— —
11	+ +	— +	I — +	— —	I + +	+ +	— +	+ +	— —	— —
12	I + +	— —	— —	— +	I + +	●	— +	— +	— —	— +
13	— +	●	— —	+ +	●	—	— —	— +	+ +	+ +
14	+ +	○	— —	+ +	—	—	— —	— +	+ +	— +
15	+ +	— —	— —	I + +	— —	— —	— —	— +	+ +	— +
16	●	— —	+ +	I + +	— —	— —	+ +	+ +	+ +	— —
17	—	— —	+ +	+ +	— —	— —	+ +	— +	— +	— —
18	—	— —	+ +	+ +	— —	— —	+ +	+ +	— —	— —
19	—	— —	+ +	+ +	— —	— —	+ +	— +	●	— —
20	—	— —	— +	+ +	— —	— —	+ +	— +	—	— +
21	—	— —	— +	●	— —	— —	+ +	+ +	— —	— —
22	—	— —	— —	—	— —	— —	+ +	— +	— —	— —
23	—	— —	— —	—	— —	— —	+ +	— +	— —	— —
24	—	— —	— —	—	— —	— —	+ +	— —	— —	— —
			cron.				cron.	cron.		cron.

TABELLA IV

Giorno a partire dall'ino- culazio- ne	CANARINI TRATTATI					CONTROLLI				
	105	106	107	127	131	104	108	123	129	130
	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	+ +	—	—	—	—	—	—	—
11	—	—	+ +	—	—	+ +	+ +	—	+ +	+ +
12	—	—	+ +	—	—	+ +	+ +	—	+ +	+ +
13	—	+	+ +	—	—	+ +	+ +	—	+ +	—
14	—	—	+ +	—	—	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
15	—	—	—	+ +	+ +	+ +	●	+ +	+ +	—
16	—	+	—	+ +	—	+ +	—	—	+ +	—
17	—	—	—	—	—	+ +	—	+ +	+ +	+ +
18	—	—	—	+ +	—	●	—	+ +	+ +	—
19	—	+	—	●	—	—	—	—	+ +	—
20	—	—	—	—	—	—	—	+ +	+ +	—
21	—	—	+ +	—	—	—	—	—	+ +	+ +
22	—	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—
23	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—	+ +
24	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—	+ +
	cron.	cron.	cron.		cron.			cron.	cron.	cron.

III serie di esperienze. — In questa serie di esperienze è stata saggiata l'azione terapeutica di un preparato acridinico, l'italchina. Di 10 canarini simultaneamente inoculati con sangue infetto, 5 sono stati tenuti come controllo e gli altri 5 trattati come segue: dopo due giorni dalla comparsa di parassiti in circolo 2 canarini (n. 81 e 82) sono stati trattati con una dose di 2 mg.: e altri 2 (n. 83 e 90) hanno ricevuto due dosi da 2 mg. ciascuna per due giorni consecutivi: al IV giorno di positività si è iniziato il trattamento del n. 93 a cui sono state somministrate tre dosi da 2 mg. in tre giorni consecutivi.

I risultati sono esposti nella tabella III.

La tabella III dimostra che la mortalità è stata più alta nei canarini trattati (4 su 5) che in quelli non trattati (2 su 5); il decorso dell'infezione non è stato per nulla modificato dal trattamento poichè le temporanee assenze di forme schizogoniche in circolo verificatesi dopo la somministrazione del medicamento nei canarini 81, 82 e 83, trovano riscontro in analoghi comportamenti dei controlli e rientrano nel quadro del decorso normale dell'infezione da *P. elongatum*, nel quale, come avemmo occasione di osservare nel precedente nostro lavoro (II), si verificano normalmente discontinuità nella positività del sangue periferico.

IV serie di esperienze. — Nelle esperienze di questa serie si è voluto saggiare l'azione di una dose di 2 mg. di italchina somministrata il giorno stesso dell'inoculazione di sangue infetto per determinare una eventuale azione preventiva dell'infezione. Sono stati inoculati 10 canarini di cui 5 furono trattati e 5 restarono come controlli.

I risultati sono esposti nella tabella IV dalla quale si deduce che non si è avuta apprezzabile diversità di comportamento tra i canarini trattati e i controlli.

Complessivamente dalle quattro serie di ricerche effettuate in questa prima parte del lavoro si può dedurre:

1) La somministrazione di medicinali (chinina e italchina) alle dosi e nei momenti sopra indicati non esplica alcuna azione sul decorso dell'infezione da *P. elongatum* e non impedisce l'esito mortale.

2) I medicamenti non dimostrano alcuna azione sulle forme del ciclo endoemoblastico svolgentesi nel midollo osseo.

3) I medicamenti non dimostrano alcuna azione sulla presenza di gametociti nel sangue periferico.

ANALISI DELL'AZIONE COMPARATIVA DEI MEDICAMENTI SUI PARASSITI PRESENTI IN DIVERSI TIPI DI CELLULE EMATICHE NEL SANGUE PERIFERICO

In questa seconda parte del lavoro si è studiato in dettaglio il comportamento delle forme schizogoniche nel sangue periferico in rapporto alla somministrazione dei medicamenti. Più precisamente si è voluto stabilire se i medicamenti, pur non essendo in grado di interrompere l'infezione, potessero tuttavia distruggere i parassiti presenti in un dato tipo di cellula ematica, lasciando inalterati quelli presenti in altri tipi.

La ricerca è pertanto stata eseguita determinando nel sangue periferico la presenza di forme del ciclo schizogonico negli eritrociti maturi, negli eritroblasti policromatofili, negli eritroblasti basofili e negli altri tipi di cellule ematiche, prima e dopo la somministrazione del medicamento.

Per questa indagine sono stati prescelti i canarini trattati n. 63, 66, 76, 80, 81 e 90, che avevano presentato tipi di decorso differenti tra loro, come risulta dalle tabelle I, II e III. I risultati della ricerca sono esposti nella tabella V.

Per ben valutare i dati della tabella V è necessario ricordare che nelle infezioni da *P. elongatum* essendo il reperto nel sangue periferico semplicemente un'espressione parziale dell'intero processo che si svolge contemporaneamente nei tessuti ematopoietici, la distribuzione dei parassiti del ciclo schizogonico nei diversi tipi di cellule è variabile nei vari canarini e nello stesso canarino in tempi diversi. E' quindi necessario tener presente la distribuzione dei parassiti nelle diverse cellule del sangue periferico al momento della somministrazione del farmaco per poter rettamente apprezzare il valore delle modificazioni successivamente osservate.

Esaminando la tabella V in base a questo criterio, si osserva che in seguito alla somministrazione di medicamento, i parassiti del

TABELLA V

Giorno dall'inoculazione	PARASSITI DEL CICLO SCHIZOGONICO IN :			
	Eritrociti	Eritroblasti policromatofili	Eritroblasti basofili	Altre cellule
Canarino 63				
8	+	+	—	—
9	+	+	—	—
10*	+	+	—	—
11*	—	—	—	—
12*	—	—	—	—
13*	—	—	—	—
14*	—	—	—	—
Canarino 66				
9*	—	—	—	—
10*	—	—	—	—
11*	—	—	—	—
12*	—	—	—	—
13*	—	+	+	+
14	+	+	+	—
15	+	+	+	—
16	+	+	+	+
17	+	+	+	—
Canarino 76				
11*	—	—	—	—
12	—	—	—	—
13	—	+	+	—
14*	+	+	+	—
15	—	+	+	—
16*	+	+	+	—
Canarino 80				
10	+	—	—	—
11*	+	—	—	—
12	—	—	—	—
13	—	—	—	—
Canarino 81				
11	+	+	+	—
12*	+	+	+	—
13	—	—	+	—
14	—	—	+	—
15	—	+	+	—
Canarino 90				
13	+	—	—	—
14	+	+	+	+
15*	+	+	+	+
16*	+	+	+	+
17	+	+	+	+
18	+	+	+	+

Nota: I segni * indicano la somministrazione di una dose di medicamento.

ciclo schizogonico presenti nei globuli rossi maturi sono scomparsi nei canarini 63, 80, 81. Nel canarino 76 si è avuta una scomparsa transitoria delle stesse forme per un solo giorno (dopo la somministrazione del medicamento compiuta al 14^o giorno). Nel canarino 66 non si sono riscontrate forme schizogoniche nei globuli rossi per tutta la durata del trattamento, ma esse sono poi comparse il giorno successivo alla somministrazione dell'ultima dose. Nel canarino 90 le forme schizogoniche endoeritrocitiche sono state presenti prima, durante e dopo il trattamento.

Le forme schizogoniche situate in eritroblasti policromatofili sono risultate sempre assenti nel canarino 80. Esse sono scomparse in seguito a somministrazione di medicinali nei canarini 63 e 81. Nel canarino 66 esse sono state assenti durante i primi quattro giorni di trattamento, sono comparse all'ultimo giorno di trattamento e sono perdurate nei giorni successivi. Nei canarini 76, 81 e 90 esse sono state presenti prima, durante, e dopo il trattamento.

Le forme schizogoniche situate in eritroblasti basofili sono state del tutto assenti prima, durante, e dopo il trattamento, nei canarini 63 e 80. Nel canarino 66 esse sono state assenti durante i primi quattro giorni di trattamento, sono comparse all'ultimo giorno di trattamento e sono perdurate nei giorni successivi. Nei canarini 76, 81 e 90 esse sono state presenti prima, durante e dopo il trattamento.

Le forme schizogoniche situate in altre cellule si sono presentate troppo saltuariamente per permettere osservazioni sufficienti. Nel canarino 90 esse sono state tuttavia presenti prima, durante e dopo il trattamento.

Dai dati osservati si deduce :

1) Quando le forme schizogoniche erano esclusivamente endoeritrocitiche, come nel canarino 80, esse sono scomparse per l'azione dei medicinali.

2) Quando le forme schizogoniche erano soltanto endoeritrocitiche o situate in eritroblasti policromatofili, come nel canarino 63, esse sono scomparse per azione dei medicinali.

3) Quando le forme schizogoniche erano situate contemporaneamente in eritrociti, in eritroblasti policromatofili e in eritroblasti

basofili, le forme endoeritrocitiche sono o scomparse (canarino 81), o scomparse transitoriamente (canarino 76), o non scomparse affatto (canarini 66 e 90).

Il fatto più importante che emerge da questi dati è l'esistenza di un'azione dei medicinali sulle forme schizogoniche endoeritrocitiche, documentata dalla loro scomparsa in seguito a somministrazione dei medicinali nei canarini 80, 63, 81, 76. Il comportamento dei canarini 63 e 81 suggerisce un'analogia azione dei medicinali sui parassiti del ciclo schizogonico contenuti negli eritroblasti policromatofili. Al contrario non sono rilevabili dati di fatto che permettano di accertare un'azione dei medicinali sulle forme schizogoniche contenute in eritroblasti basofili e in altre cellule.

La possibilità di persistenza di forme schizogoniche endoeritrocitiche, dopo somministrazione di medicinali, appare direttamente legata alla concomitante presenza di parassiti del ciclo schizogonico situati in eritroblasti basofili. Per renderci conto del ruolo di questo fattore nella determinazione della variabilità di comportamento delle forme endoeritrocitiche di fronte all'azione dei medicinali, occorre tener presente che nel sangue periferico dei canarini si va continuamente svolgendo il processo fisiologico di trasformazione degli eritroblasti basofili in eritroblasti policromatofili, e di questi in eritrociti maturi. Questo processo di evoluzione si verifica anche per gli elementi parassitati e si svolge in meno di 24 ore, come è dimostrato dalle infezioni di *P. cathemerrium*, i cui merozoiti penetrano esclusivamente in eritroblasti basofili e danno origine, dopo 24 ore, a rosette che risultano situate in eritrociti divenuti nel frattempo maturi.

Di conseguenza la persistenza di forme del ciclo schizogonico endoeritrocitico dopo la somministrazione dei medicinali nel canarino 90, e la loro comparsa nel giorno successivo alla cessazione del trattamento nel canarino 66, sono fenomeni che non indicano necessariamente un'assenza di azione dei medicinali sulle forme endoeritrocitiche, in quanto possono trovare spiegazione in una trasformazione di eritroblasti basofili parassitati in eritrociti maturi parassitati, avvenuta dopo la cessazione dell'azione del medicamento.

Le ricerche sopra esposte dimostrano che la chinina e l'italchina sono in grado di esplicare un'azione parassitocida sulle forme schizogoniche del *P. elongatum* esclusivamente quando queste sieno situate in globuli rossi maturi o in eritroblasti policromatofili. Le stesse sostanze non esercitano al contrario alcuna azione sulle forme schizogoniche presenti negli eritroblasti basofili e in altre cellule ematiche.

CONCLUSIONI

1) La somministrazione di dosi quotidiane di 2 mg. di bisolfato di chinina per 1-5 giorni consecutivi, la somministrazione di 5 mg. di bisolfato di chinina eventualmente ripetuta a brevi intervalli, e la somministrazione di 1-3 dosi di 2 mg. di italchina, eseguite nei primi giorni di positività dell'infezione da *P. elongatum*, non hanno influenzato il decorso dell'infezione stessa e non hanno impedito l'esito mortale.

2) La somministrazione di 2 mg. di italchina, eseguita contemporaneamente alla inoculazione di sangue infetto, non ha impedito l'attecchimento dell'infezione e non ha esplicato alcuna azione sul decorso successivo.

3) I medicamenti non hanno dimostrato alcuna azione sul ciclo endoemoblastico che si svolge nel midollo osseo.

4) I medicamenti non hanno dimostrato alcuna azione sui gametociti presenti nel sangue periferico.

5) I medicamenti hanno prodotto la scomparsa dalla circolazione periferica delle forme schizogoniche situate in eritrociti maturi e in eritroblasti policromatofili, quando queste forme erano le uniche presenti in circolo all'atto della somministrazione del medicamento. Nei casi in cui all'atto della somministrazione del medicamento erano presenti anche forme schizogoniche situate in eritroblasti basofili, la scomparsa delle forme endoeritrocitarie non era ottenibile, probabilmente a causa della continua maturazione fisiologica delle cellule ospiti.

6) I medicamenti non hanno dimostrato alcuna azione sulle forme schizogoniche in via di sviluppo negli eritroblasti basofili e in altre cellule del sangue periferico.

RIASSUNTO

Si determina l'azione dei medicamenti sulle forme del ciclo schizogonico del *Plasmodium elongatum* in relazione con il tipo di cellula ospite.

RESUMÉ

Les auteurs ont déterminé l'action des médicaments sur les formes du cycle schizogonique du *P. elongatum* en relation au type de cellule hôte.

SUMMARY

The action of drugs on the forms of the schizogonic cycle of *P. elongatum*, with regard to the type of the host cell, is determined.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser bestimmen den Einfluss der Medikamente auf die Formen des schizogenen Zyklus des *P. elongatum* mit Bezug auf den Gastzellentypus.

LETTERATURA

- (1) GOLGI C. Azione della chinina sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili. *Gazz. Med. di Pavia*, 1891 (Ristampato in: *Gli studi di C. Golgi sulla malaria*, Roma, Pozzi, 1929).
- (2) MARCHIAFAVA E. & BIGNAMI A. L'infezione malarica. Milano, Vallardi, 1902.
- (3) SANT'ANA QUEIROZ J. Sull'azione dei medicamenti nelle varie fasi di sviluppo dei parassiti malarici. *Riv. Parass.* 2, 13-22, 1938.
- (4) ARCHETTI I. L'azione dei medicamenti sui parassiti malarici. Nota preventiva *Riv. Parass.*, 5, 129-131, 1941.
- (5) GAGLIO G. Nuovi preparati per l'iniezione ipodermica della chinina. *Riv. Critica di Clin. Med.*, 4, 205-206, 1903.
- (6) FULTON J. D. & CHRISTOPHERS S. R. The inhibitive effect of drugs upon oxygen uptake by trypanosomes (*T. rhodesiense*) and malaria parasites (*P. knowlesi*). *Ann. Trop. Med. & Paras.*, 32, 77-93, 1938.
- (7) JAMES S. P. & TATE P. Exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* Brumpt. 1935, *Parasitology*, 30, 128-139, 1938.

- (8) HUFF C. G. *Plasmodium elongatum*, n. sp. an avian malarial organism with an elongate gametocyte. *Amer. J. Hyg*, 11, 385-391, 1930.
- (9) HUFF C. G. & BLOOM W., A malarial parasite infecting all blood and blood-forming cells. *J. inf. Dis.*, 57, 315-336, 1935.
- (10) CORRADETTI A., Il comportamento dei macrofagi nelle infezioni da *Plasmodium elongatum*. *Rend. Ist. San. Pubbl.*, 3, 647-652, 1940.
- (11) CORRADETTI A. & GRAMICCIA G., Ricerche sul valore biologico del ciclo schizogonico del *Plasmodium elongatum* nelle cellule ematopoietiche. *Riv. Parass.* 5, 5-16, 1941; *Rend. Ist. San. Pubbl.*, 4, 495-507; 1941.