

18. 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 II.**

Riassunto. — Sono esposti i risultati di un esperimento diretto a prevenire l'insorgenza di una sindrome mortale con manifestazioni a carico del sistema nervoso, precedentemente descritta dagli AA., nel ratto alimentato con una dieta altamente purificata contenente solfonamidoguanidina. La somministrazione di feci di ratti ad alimentazione normale essiccate a bassa temperatura e mescolate nella dieta sintetica nella proporzione del 5% in peso impedisce l'insorgenza di tale sindrome.

Résumé. — On relate les résultats d'un expériment visant à prévenir l'apparition d'un syndrome mortel avec des manifestations à la charge du système nerveux, précédemment décrit par les Auteurs, dans le rat alimenté par une diète extrêmement purifiée contenant de la sulfonamidoguanidine.

L'administration de fèces de rats nourris avec une diète normale, desséchées à basse température et mêlées à la diète synthétique dans la proportion de 5% en poids, empêche l'apparition de ce syndrome.

Summary. — The report describes the results of an experiment aiming to prevent the appearance of a mortal syndrome with effects on the nervous system, which the Authors had previously found in rats kept on a highly purified diet containing sulfaguanidine. The addition of dried excrements of normally fed rats to the above synthetic diet in proportion of 5% of the weight, prevents the appearance of such a syndrome.

Zusammenfassung.— Verff. berichten über einen Versuch das Auftreten von tödlichen Symptomen auf das Nervensystem von Ratten zu verhindern, welche, wie in einer früheren Mitteilung beschrieben wurde, mit einer äusserst purifizierten jedoch Sulfoamidoguanidin enthaltenden Diät ernährt worden waren. Es wurde diesen Ratten die gewöhnliche synthetische Ernährung verabreicht, in welcher 5% bei niedriger Temperatur getrockneter Kot von normal ernährten Ratten enthalten war. Mit dieser Massnahme wurde der tödliche Ausgang des Versuchs verhindert.

In una nota precedente ⁽¹⁾ abbiamo riferito di una sindrome che insorge nei ratti alimentati con dieta sintetica altamente purificata contenente il 2% di solfonamidoguanidina ed addizionata con tutti i fattori del gruppo B ad eccezione dell'acido folico. Nella presente nota riferiamo i risultati di esperimenti condotti allo scopo di prevenire l'insorgenza di tale sindrome.

Le diete basali adoperate sono state le seguenti:

DIETA I		DIETA II	
Caseina (*)	18	Caseina (*)	18
Saccarosio	67	Saccarosio	67
Miscela salina (**)	4	Miscela salina (**)	4
Burro	9	Burro	9
Olio di fegato di merluzzo	2	Olio di fegato di merluzzo	2
Streptomicina ⁽⁰⁾	g. 1 ‰	Solfonamidoguanidina ⁽⁰⁰⁾	g. 2 ‰

Ad ogni Kg. delle diete suddette venivano aggiunte le seguenti sostanze ad attività vitaminica:

Tiamina	mg.	10
Riboflavina	»	20
Pirodoxina	»	10
Acido nicotinico	»	100
Pantotenato di calcio	»	100
Acido p-aminobenzoico	»	100
Acido ascorbico	mg.	100
Colina cloridrato	»	200
Inositolo	»	200
Menadione sodio bisolfito	»	50
Alfa-tocoferolo	»	100
Linoleato di etile	»	10

Un gruppo di 44 ratti albinì di sesso maschile del peso iniziale di circa 40 grammi, dopo aver ricevuto per 30 giorni la dieta I, è stato passato alla dieta II. Abbiamo seguito questa modalità sperimentale perchè, nel precedente esperimento, avevamo osservato che nei ratti che avevano ricevuto fin dall'inizio la dieta contenente streptomicina e che poi erano stati passati a quella contenente solfonamidoguanidina, la sindrome a carico del sistema nervoso insorgeva in un periodo di tempo più breve che non in quelli che fin dall'inizio ricevevano la dieta II.

Dopo 60 giorni dall'inizio dell'esperimento abbiamo suddiviso gli animali in tre gruppi seguendo il metodo del sorteggio.

⁽¹⁾ L. TENTORI, G. VIVALDI: Atti Accad. Naz. Lincei, vol. VIII-1, 74 (1950) e questo Rendiconto 13, 670 (1950).

(*) Caseina priva dei fattori idrosolubili della Ditta Piccioni. Brescia.

(**) Miscela salina secondo Osborne e Mendel.

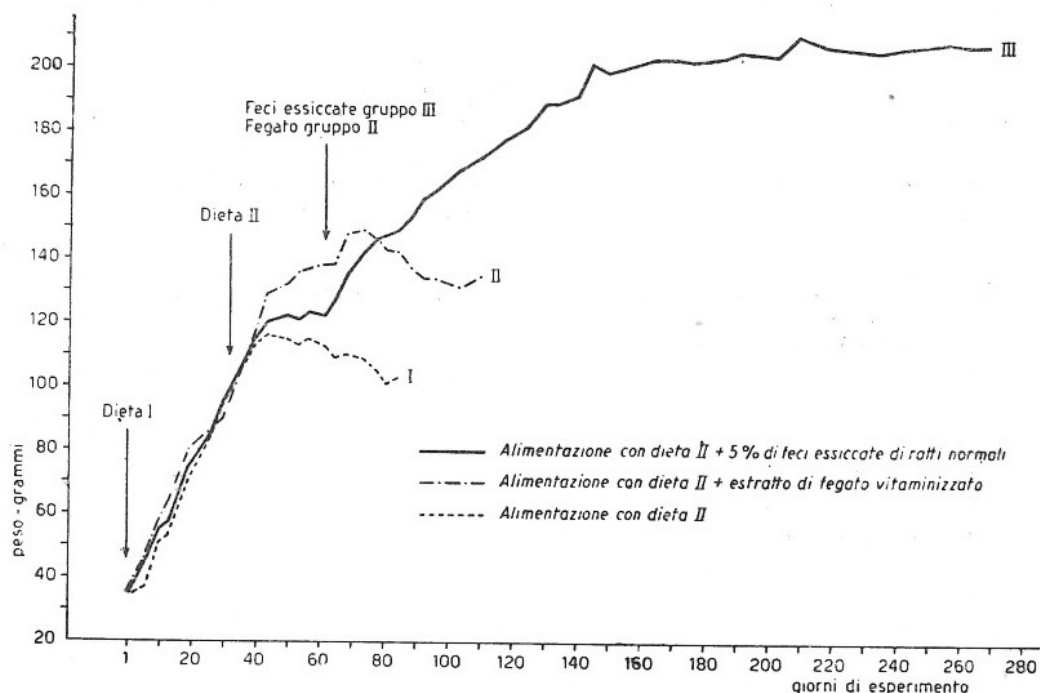
⁽⁰⁾ Diidrostreptomicina Abbott.

⁽⁰⁰⁾ Guanicil Cilag.

I gruppo: 20 animali alimentati con la dieta II.

Il gruppo: 4 animali alimentati con la dieta II; ad essi veniva somministrato, per iniezione intramuscolare, una soluzione acquosa di complesso vitaminico B e di frazioni antianemiche di fegato (***) alla dose di cc. 0,2 ogni terzo giorno ⁽²⁾.

III gruppo: 20 animali alimentati con la dieta II alla quale veniva mescolato il 5% di feci di ratti ad alimentazione normale essiccate a bassa



temperatura e polverizzate. Allo scopo di non alterare la percentuale di solfonamidoguanidina contenuta nella dieta, questa veniva preparata sottraendo in peso il 5 % di saccarosio.

Nel grafico I sono rappresentate le curve di accrescimento dei tre gruppi di animali. Nella Tabella I sono riportati alcuni dati relativi al grafico.

In tutti gli animali del I gruppo è insorta, a distanza di 80 giorni in media (da 63 a 87 giorni) dall'inizio dell'esperimento, la sindrome mortale caratterizzata da manifestazioni a carico del sistema nervoso con lo stesso decorso e gli stessi sintomi che abbiamo descritto nella nota precedente.

Dopo un breve periodo prodromico in cui l'animale presenta inappetenza, arruffamento del pelo, scarsa cura della propria pulizia, diminuzione graduale del peso ed una certa astenia, insorgono vari deficit motori e tremori a carico degli arti del treno anteriore e posteriore, con ipertonìa,

(***) B-complexo con estratto epatico Squibb.

⁽²⁾ Questo gruppo è stato istituito allo scopo di controllare i risultati già riferiti nella precedente nota.

ipotermia, torpore marcato e, periodicamente, specie in seguito a forti stimoli consecutivi a lunghi periodi di riposo, crisi di tipo tetanico della durata di 1-2 minuti primi con estensione degli arti anteriori e posteriori e della coda, arresto completo del respiro, notevole opistotono e pleurotono, crisi che si risolvono lentamente con la graduale scomparsa dei sintomi; gli animali venivano a morte dopo 48-72 ore dall'inizio di questi sintomi (vedi figure 1-2-3-4).

Gli animali del II gruppo sono anche essi venuti a morte in media dopo 106 giorni (da 100 a 112 giorni) con la stessa caratteristica sindrome.

Degli animali del III gruppo, invece, a distanza di circa 300 giorni dall'inizio dell'esperimento sono viventi l'80%; i restanti 20% sono morti a seguito di malattie intercorrenti accertate alla autopsia e comunque senza mai presentare i segni caratteristici e inconfondibili della sindrome che abbiamo descritta (*). Dall'inizio della somministrazione delle feci la curva di accrescimento degli animali trattati ha preso un andamento nuovamente ascendente, e la media dei pesi ha attualmente raggiunto i 210 grammi; questi dati sono praticamente sovrapponibili a quelli rilevati dall'esame di un gruppo di ratti alimentati con una dieta standard non sintetica (Mc COLLUM) contenente il 2% di solfonamidoguanidina (**).

Dai risultati che abbiamo esposto appare evidente che la somministrazione di feci di ratti ad alimentazione normale nell'ammontare del 5% nella dieta sintetica è capace di prevenire fino al 300° giorno di esperimento l'insorgere della sindrome caratteristica che negli animali non trattati dello stesso gruppo tenuti nelle stesse condizioni sperimentali, si manifesta dopo circa 70-100 giorni dall'inizio dell'esperimento.

La somministrazione di un estratto di fegato non è invece capace di prevenire questa sindrome: il prolungamento della sopravvivenza degli animali così trattati fino a 106 giorni in media non può essere considerato un dato significativo.

Poichè gli animali alimentati con la dieta contenente il 5% di feci di ratti normali, pur seguitando a ricevere la stessa quantità di solfonamidoguanidina, hanno sopravvissuto circa 200 giorni a quelli che ricevevano la sola dieta sintetica, possiamo dedurre le seguenti conclusioni:

I) viene confermato che la sindrome da noi descritta non è dovuta all'azione tossica della solfonamidoguanidina assorbita;

(*) In un gruppo di ratti alimentati con la dieta di Mc Collum contenente il 2% di solfonamidoguanidina, la mortalità per cause intercorrenti dopo 200 giorni dall'inizio della somministrazione è anche essa del 20% (dati personali non ancora pubblicati).

(**) Dati personali non ancora pubblicati.

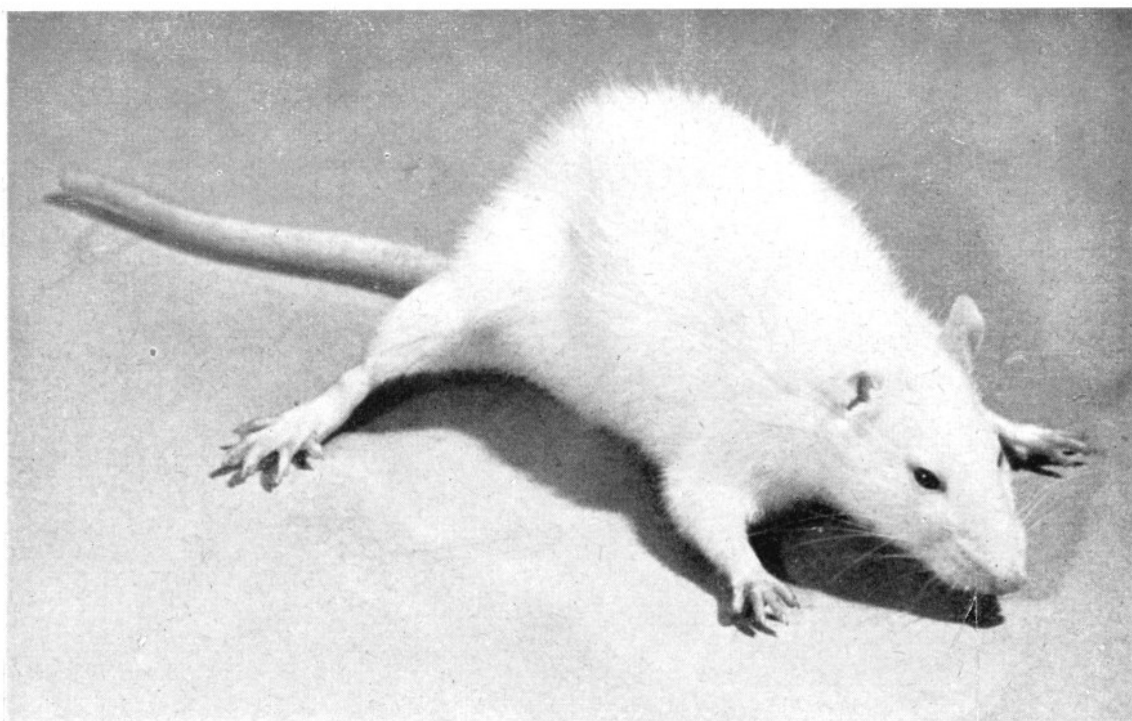


Fig. 1. - (Vedi testo).

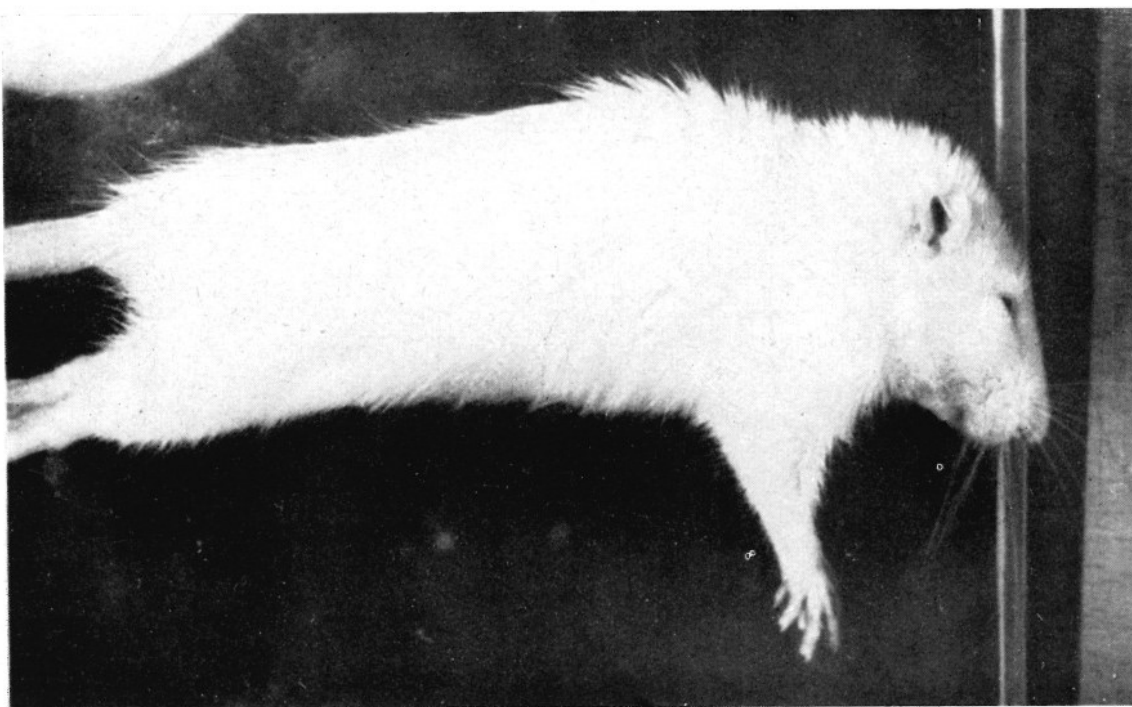


Fig. 2. - (Vedi testo).

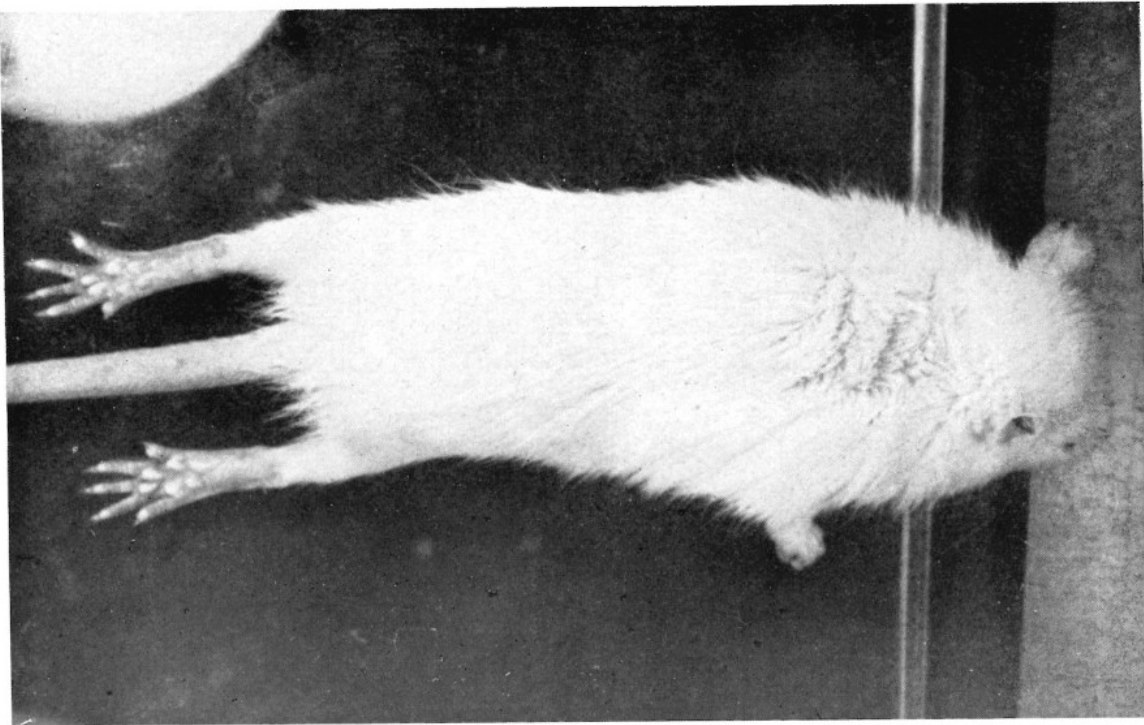


Fig. 3. - (Vedi testo).

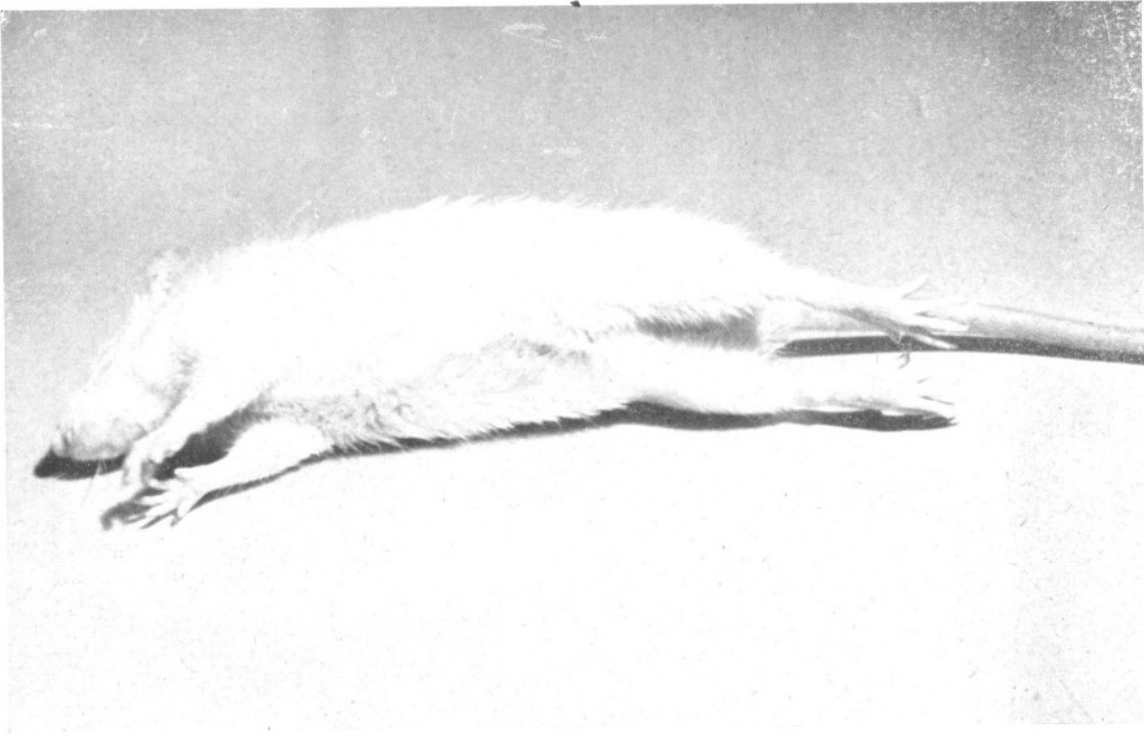


Fig. 4. - (Vedi testo).

II) la somministrazione ai ratti alimentati con una dieta purificata contenente solfonamidoguanidina di feci essiccate di animali normali nell'ammontare del 5% del peso della dieta, è capace di prevenire tale sindrome;

III) probabilmente questa attività è legata all'apporto, per mezzo delle feci di ratto normale, di un quid sconosciuto nella sua natura e nel suo meccanismo di azione;

IV) le cause della sindrome di cui ci stiamo occupando sono presumibilmente da riportarsi alle modificazioni qualitative e quantitative della flora intestinale provocate dalla azione che la solfonamidoguanidina esercita su di essa.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Biologia.
