

73. Augusto CORRADETTI e Luciana CAVACEPPI. — **Modificazioni del decorso immunologico dell'infezione da *Plasmodium gallinaceum* e dimostrazione dell'esistenza di un'immunità cellulare rivelabile negli endoteli e assente nei globuli rossi.**

Riassunto. — Nei polli inoculati con cervello contenente forme endoistiocitarie di *Plasmodium gallinaceum*, un processo immunitario elimina l'invasione parassitaria negli endoteli entro 25 giorni dall'inoculazione. Successivamente appare evidente un'immunità cellulare degli endoteli, che rende questi resistenti a nuove invasioni parassitarie, anche quando si modifichi il decorso immunologico dell'infezione, mediante la splenectomia e mediante reinoculazioni di forme endoistiocitarie, sia prima che dopo la splenectomia. Tale immunità cellulare è invece assente nei globuli rossi, per cui i parassiti seguitano a svilupparsi negli eritrociti entro i limiti permessi dall'immunità acquisita generale dell'ospite, la cui azione si esplica anche nel sangue: quando per la splenectomia, tale grado di immunità acquisita generale viene ad abbassarsi, si ha un'intensa moltiplicazione dei parassiti negli eritrociti e l'insorgenza di una recidiva endoeritocitica in assenza di forme endoistiocitarie.

Résumé. — Dans les poulets inoculés avec du cerveau contenant des formes endohistiocytaires de *Plasmodium gallinaceum*, un procès immunitaire élimine l'invasion parasitaire dans les endothéliums dans l'espace de 25 jours à partir de celui de l'inoculation. Successivement se rend évidente un'immunité cellulaire des endothéliums, qui rend ces derniers résistants à de nouvelles invasions parasitaires, même si l'on modifie le cours immunologique de l'infection par la splénectomie et par de nouvelles inoculations de formes endohistiocytaires, soit avant, soit après la splénectomie. Cette immunité cellulaire par contre est absente dans les globules rouges, par suite de quoi les parasites poursuivent à se développer dans les érythrocytes, dans les limites permises par l'immunité acquise générale de l'hôte, dont l'action se manifeste aussi dans le sang. Lorsque, à la suite de la splénectomie, ce degré d'immunité générale en vient à s'abaisser, on a une intense multiplication des parasites dans les érythrocytes et l'apparition d'une réchûte endoérythrocytaire en absence de formes endohistiocytaires.

Summary. — In chickens inoculated with brain containing endohistiocytic forms of *Plasmodium gallinaceum*, an immunitary process elimi-

nates the parasite invasion of endothelia within the 25th day from inoculation. Subsequently a cellular immunity of the endothelia becomes evident: the endothelial cells appear to be resistant to new parasite invasions, even if the immunological course of the infection is modified by splenectomy and reinoculation of endohistiocytic forms (either before or after splenectomy). This cellular immunity is on the contrary absent in red cells: therefore the parasites continue to develop in the erythrocytes. Multiplication inside erythrocytes is limited only by the general acquired immunity of the host, whose action is evident also on blood forms: when, following the splenectomy, the level of this general acquired immunity becomes lower, an active multiplication of parasites takes place in red cells, and a relapse without endohistiocytic forms occurs.

Zusammenfassung. In Hühnern die mit endohistiozitären Formen von *Plasmodium gallinaceum* enthaltendem Hirn inokuliert wurden, verhindert ein immunitärer Vorgang die parasitäre Verbreitung in den Endothelien innerhalb 25 Tagen nach der Inokulation. In der Folge tritt offenkundig eine *Zellenimmunität der Endothelien* auf, durch die letztere neuen parasitären Ansteckungen gegenüber widerstandsfähig werden, auch wenn der immunologische Ablauf der Infektion durch eine Splenektomie oder Neuinokulationen von endohistiozitären Formen, sowohl vor als nach der Splenektomie eine Änderung erfährt. *Diese Zellenimmunität besteht hingegen in den roten Blutkörperchen nicht*, die Parasiten entwickeln sich weiter in den Erythrozyten, und zwar innerhalb der Grenzen die durch die allgemeine Immunität des Wirbeltier gestattet werden und die sich auch auf das Blut auswirkt. Wenn durch eine Splenektomie dieser erworbene Immunitätsgrad abnimmt, können sich die Parasiten weitgehendst im Blut verbreiten, und es entsteht eine endoerythrozytische Rezidive in Abwesenheit endohistiozitärer Formen.

L'osservazione dell'esistenza di un ciclo endoistiocitario in alcune specie di emosporidi degli uccelli e dei rettili ha fatto emettere da vari anni l'ipotesi che a questo ciclo dovesse attribuirsi l'origine delle recidive.

Contro questa opinione si è però venuta accumulando una notevole somma di fatti.

Ricerche compiute da uno di noi (CORRADETTI) fin dal 1940-41 (2-3-4) dimostrarono che nel *Plasmodium gallinaceum* il ciclo endoistiocitario non era più presente al secondo mese di infezione nè nei polli inoculati con

sangue infetto, nè in quelli inoculati con sporozoiiti o con emulsione di cervello contenente forme endoistiocitarie. Analoghi risultati in polli inoculati con sporozoiiti furono ottenuti dalla MUDROW (5), che pure era una sostenitrice dell'origine delle recidive dal ciclo endoistiocitario.

Mentre il ciclo endoistiocitario non si osserva mai nei polli uccisi o venuti spontaneamente a morte dal secondo mese d'infezione in poi, CORRADETTI (2-3) metteva in evidenza che parassiti endoeritrocitici e pigmento fresco nei fagociti erano reperibili fino a 49 settimane dall'inizio dell'infezione: di conseguenza deduceva che l'infezione era mantenuta dal ciclo endoeritrocitico il cui svolgimento era manifesto e non dal ciclo endoistiocitario che risultava irreperibile. Una sostanziale conferma delle ricerche di CORRADETTI con analoghe conclusioni è ora comparsa in un lavoro di ODDO e SMIRAGLIA (6).

Nuove ricerche sulla durata del ciclo endoistiocitario del *Plasmodium gallinaceum* nei polli inoculati con forme endoistiocitarie sono recentemente state compiute dalla CAVACEPPI (1). Seguendo con ripetute biopsie cerebrali il decorso dell'infezione negli endoteli, essa ha potuto determinare che il ciclo endoistiocitario è un fenomeno transitorio, che si esplica e si esaurisce entro i primi 25 giorni dall'inoculazione: le forme endoistiocitarie non ricompaiono più nel decorso successivo, come è dimostrato dall'esito negativo delle biopsie cerebrali eseguite tra il 26° e l'80° giorno dall'inoculazione.

Nel presente lavoro si è voluto determinare se fosse possibile far ricomparire il ciclo endoistiocitario del *P. gallinaceum* dopo il 25° giorno modificando il decorso spontaneo dell'infezione mediante alterazioni dello stato immunitario.

Gli esperimenti istituiti a tal fine sono stati i seguenti:

1) esperimenti per determinare se la reinoculazione di forme endoistiocitarie in polli che avevano avuto una localizzazione endoistiocitaria fosse in grado di produrla di nuovo;

2) esperimenti per determinare se la splenectomia possa produrre la ricomparsa delle forme endoistiocitarie nei capillari cerebrali;

3) esperimenti per determinare se la reinoculazione di forme endoistiocitarie in polli infettati e splenectomizzati possa produrre un ritorno delle forme endoistiocitarie nei capillari cerebrali.

Inoltre sono stati estesi in numero di animali e in tempo di osservazione i dati già comunicati nel lavoro della CAVACEPPI, e il complesso dei risultati viene vagliato alla luce dei nuovi fatti di ordine immunologico emersi nelle presenti esperienze.

TABELLA 1

<div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> 38 ----- 45 46 47 48 ----- 57 58 53 54 55 ----- 65 66 67 68 60 61 62 63 ----- 71 72 73 74 ----- 76 77 78 79 ----- 81 82 83 84 ----- 91 92 87 88 89 90 ----- 94 95 ----- 99 100 101 ----- 104 105 106 ----- 108 109 110 ----- 111 112 113 ----- 117 118 ----- 121 122 123 ----- 125 126 127 ----- 131 132 133 ----- 151 152 153 ----- 158 159 160 ----- 162 163 164 </div> <div style="text-align: left; margin-left: 20px;"> Capostipite 1^o passaggio 2^o » 3^o » 4^o » 5^o » 6^o » 7^o » 8^o » 9^o » 10^o » 11^o » 12^o » 13^o » 14^o » 15^o » 16^o » 17^o » 18^o » 19^o » </div> </div>
--

MATERIALE E TECNICA

I polli dei presenti esperimenti sono stati inoculati in passaggi in serie con un'emulsione di tessuto cerebrale contenente forme endoistiocitarie nei capillari. I passaggi furono iniziati da un pollo inoculato con sangue che fu sacrificato dopo 11 giorni di infezione nel sangue e riscontrato positivo per forme endoistiocitarie. Per ogni passaggio successivo fu ogni volta usato il cervello di un pollo positivo per forme endoistiocitarie.

L'inoculazione fu sempre eseguita col metodo seguente: la corteccia cerebrale veniva emulsionata in soluzione fisiologica, e 1 cc. dell'emulsione veniva iniettata nei muscoli pettorali del pollo.

Ciascun pollo veniva seguito con esami giornalieri di sangue e biopsie cerebrali prelevate a differenti tempi del decorso. Le biopsie cerebrali venivano prelevate secondo il metodo di VEROLINI (7) modificato dalla CAVACEPPI (1).

Le reinoculazioni sono state eseguite con modalità tecniche identiche a quelle delle inoculazioni.

Le splenectomie sono tutte state eseguite dal dott. VEROLINI, che qui ringraziamo.

ESPERIMENTI

Risultati generali dei passaggi in serie. In 19 passaggi in serie furono inoculati 69 polli, come risulta dal diagramma della tabella 1. I polli dei primi 7 passaggi corrispondono a quelli di cui si è occupata la CAVACEPPI nel suo lavoro (1).

I risultati relativi alla positività e alla localizzazione cellulare dei parassiti nei primi 25 giorni dall'inoculazione sono riassunti nella tabella 2.

Dei 69 polli inoculati 67 divennero infetti e tutti ebbero un normale attacco primario endoeritrocitico. Si può aggiungere che, come è già stato più volte descritto nei precedenti nostri lavori (1-2-3-4) anche in questi polli all'attacco primario seguì un decorso di infezione caratterizzato da negatività del sangue talvolta interrotta da reperti occasionali di parassiti in giorni o gruppi di giorni, succedentisi senza regola fissa.

In 46 di 60 polli esaminati con biopsie cerebrali furono messe in evidenza forme endoistiocitarie. In 6 dei polli risultati negativi l'esame fu compiuto solo dopo il 20° giorno, ed è pertanto da considerarsi come

TABELLA 2

Numero del passaggio in serie	Numero dei polli inoculati in ogni passaggio	Numero dei polli in cui i parassiti furono rinvenuti nei primi 25 giorni		Osservazioni
		endoeritrocitici	endoistiocitari	
1	4	4	3	
2	5	5	5	
3	8	8	2	Biopsia dopo il 20° giorno in 4 polli
4	4	4	2	Biopsia dopo il 20° giorno in 2 polli
5	4	4	4	
6	4	3	2	Non biopsie in 2 polli
7	6	6	4	Non biopsie in 2 polli
8	2	2	2	
9	3	2	2	Non biopsie in 1 pollo
10	3	3	2	
11	3	3	3	
12	3	3	2	
13	2	2	2	
14	3	3	3	
15	3	3	1	Non biopsie in 2 polli
16	3	3	2	
17	3	3	3	
18	3	3	1	
19	3	3	1	Non biopsie in 2 polli

troppo tardivo: infatti, come è stato dimostrato dalla CAVACEPPI e come viene confermato nei presenti esperimenti (cfr. tabella 3), la massima probabilità di avere un reperto positivo per forme endoistiocitarie nei capillari cerebrali si verifica in corrispondenza dei giorni dal 13° al 17° a partire dall'inoculazione.

Comportamento del ciclo endoistiocitario nei primi 25 giorni e nel successivo decorso spontaneo. Nella tabella 3 sono espressi i risultati delle 84 biopsie cerebrali eseguite nei primi 25 giorni dall'inoculazione (comprendendo in questo numero le 46 del lavoro della CAVACEPPI).

Come si vede dalla distribuzione dei risultati, la massima frequenza di biopsie positive si ebbe nei giorni dal 13° al 17°. Complessivamente

TABELLA 3

Risultati delle biopsie eseguite nei primi 25 giorni

Giorni dall'inoculazione	Numero delle biopsie eseguite	Biopsie positive per forme endoistiocitarie	Biopsie negative per forme endoistiocitarie
3 ^o - 7 ^o	2	0	2
8 ^o - 12 ^o	14	8	6
13 ^o - 17 ^o	51	42	9
18 ^o - 25 ^o	17	5	12

nei primi 25 giorni risultarono positive 55 su 84 biopsie (65,4%) e nei giorni dal 13^o al 17^o risultarono positive 42 su 51 biopsie (82,3%).

Per il decorso spontaneo dell'infezione successivamente al 25^o giorno non abbiamo aggiunto altre biopsie alle 31 eseguite dalla CAVACEPPI tra il 26^o e l'80^o giorno dall'inoculazione, le quali risultarono tutte negative.

Risultati della reinoculazione di forme endoistiocitarie. Due polli appartenenti ai precedenti esperimenti (polli n. 61 e 78) furono reinoculati con tessuto cerebrale contenente forme endoistiocitarie rispettivamente al 43^o e all'84^o giorno dalla prima inoculazione: contemporaneamente furono inoculati con lo stesso materiale due polli di controllo (n. 94 e 95). I risultati sono esposti nella tabella 4.

Si osserva che l'esame dei capillari cerebrali fatto al 16^o giorno dalla seconda inoculazione dette risultati negativi, mentre i controlli risultarono ambedue positivi per forme endoistiocitarie. Il corso normale dell'infezione nel sangue non fu modificato dalla superinfezione: i polli in esperimento rimasero ambedue negativi con qualche occasionale reperto di forme endoeritrocitiche, come nel corso normale dell'infezione, mentre i controlli ebbero ambedue un attacco primario nei globuli rossi.

Risultati delle splenectomie. Dodici polli furono splenectomizzati a tempi variati da 31 a 85 giorni dopo l'inoculazione, e il loro decorso successivo fu studiato con esami giornalieri di sangue e una o due biopsie cerebrali.

I risultati relativi a ciascun pollo sono esposti nella tabella 5.

Come si vede dalla tabella, la splenectomia ha prodotto recidive (e possiamo aggiungere: con alta percentuale di parassiti) nel sangue di 11 dei 12 polli, il dodicesimo (n. 66) non dimostrando invece alcuna modificazione del decorso normale. Mentre si verificava così una moltiplica-

TABELLA 4

N. del pollo	Giorni di positività del sangue (dall'inoculazione)		Giorno della reinoculazione (a partire dall'inoculazione)	Decorso nel sangue e nel cervello nei giorni dopo la reinoculazione (nei controlli: dopo l'inoculazione)																				
	attacco primario	decorso successivo		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
61	10° - 18°	29° - 30°, 32° - 36°.	84°	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	9° - 14°	30°.	43°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Controlli</i>																								
94				-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
95				-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-

† = Ucciso.

□ = Biopsia cerebrale: assenza di forme endoistiocitarie nei capillari.

■ = Biopsia cerebrale: presenza di forme endoistiocitarie nei capillari.

zione dei parassiti endoeritrocitici, tutte le biopsie cerebrali, in numero di 16, prese tra il 4° e il 18° giorno dalla splenectomia risultarono negative per forme endoistiocitarie.

E' di notevole importanza il fatto che 9 di questi polli furono riscontrati negativi per forme endoistiocitarie anche dopo 11 giorni di continua persistenza di parassiti endoeritrocitici nel sangue periferico per effetto della recidiva prodotta dalla splenectomia. Si è qui verificato quindi un comportamento opposto a quello dimostrato da CORRADETTI (3) nelle prime infezioni prodotte con inoculazione di sangue, in cui a 11 giorni di positività endoeritrocitica segue invariabilmente una invasione endoistiocitaria.

Risultati delle reinoculazioni di forme endoistiocitarie in polli splenectomizzati. Sei dei polli appartenenti al precedente esperimento delle splenectomie furono reinoculati 15-21 giorni dopo la splenectomia con una emulsione di tessuto cerebrale contenente forme endoistiocitarie. Contemporaneamente furono inoculati con lo stesso materiale 4 polli di controllo. I risultati di questi esperimenti sono riassunti nella tabella 6.

Come si vede dalla tabella la reinoculazione di forme endoistiocitarie non produsse una nuova invasione delle cellule endoteliali da parte dei parassiti: infatti le 6 biopsie cerebrali eseguite 13-19 giorni dopo la reinoculazione risultarono tutte negative. Forme endoistiocitarie furono al contrario trovate nello stesso periodo nei 4 polli di controllo: questi ultimi dimostrarono anche un normale attacco primario endoeritrocitico.

DISCUSSIONE

Gli esperimenti descritti in questo lavoro estendono anzitutto le conoscenze sui fenomeni già resi noti da ciascuno di noi nei rispettivi lavori.

Infatti nei presenti dati viene dimostrato che in passaggi in serie da pollo a pollo di tessuto cerebrale contenente forme endoistiocitarie di *P. gallinaceum* la proprietà dei parassiti di invadere tanto le cellule endoteliali che i globuli rossi è mantenuta intatta per almeno 19 passaggi.

Inoltre viene confermato su più ampia base che nei polli inoculati con forme endoistiocitarie l'invasione degli endoteli cerebrali da parte del *P. gallinaceum* è soltanto transitoria, e che la più alta percentuale di risultati positivi nelle biopsie cerebrali si osserva tra il 13° e il 17° giorno dall'inoculazione: i limiti estremi di osservabilità di forme endoistiocitarie sono risultati essere l'8° e il 25° giorno dall'inoculazione, mentre non è stato mai possibile rinvenire forme endoistiocitarie nel decorso spontaneo dopo il 26° giorno. Queste conclusioni sono dedotte da un complesso di 115 biopsie cerebrali compiute tra il 3° e l'80° giorno dall'inoculazione.

N. del pollo	Giorni di positività del sangue (dall'inoculazione)		Giorno della splenectomia (a partire dall'inoculazione).	Decorso nel sangue e nel cervello nei giorni successivi alla splenectomia																																	
	attacco primario	decorso successivo		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
66	8 ^o -15 ^o	21 ^o , 23.	71 ^o	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	□	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	8 ^o -15 ^o	19 ^o , 21 ^o -25 ^o .	59 ^o	-	-	+	+	†																													
71	8 ^o -17 ^o	24 ^o -25 ^o , 31 ^o -33 ^o .	36 ^o	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	□	+																				
72	12 ^o -17 ^o	26 ^o , 28 ^o -29 ^o , 42 ^o , 55 ^o .	57 ^o	-	+	-	+	+	□	+	+	+	+	□	+	+	-	-	-	+	+	-	+														
76	9 ^o -13 ^o	—	31 ^o	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	□	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	9 ^o -15 ^o	19 ^o .	31 ^o	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	□	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
46	9 ^o -15 ^o	48 ^o , 63 ^o , 65 ^o , 72 ^o -73 ^o .	85 ^o	-	+	+	+	□	+	+	+	+	+	+	+	□	+	+	+	*																	
48	9 ^o -15 ^o	44 ^o -45 ^o .	85 ^o	+	-	+	+	+	□	+	+	+	+	+	□	+	-	-	-	*																	
58	9 ^o -17 ^o	21 ^o -22 ^o , 24 ^o -28 ^o , 30 ^o , 33 ^o , 37 ^o -38 ^o , 45 ^o -46 ^o , 57 ^o -59 ^o .	61 ^o	-	+	+	+	□	+	+	+	+	+	+	□	+	+	+	*																		
60	10 ^o -20 ^o	24 ^o -30 ^o , 33 ^o , 60 ^o -61 ^o .	63 ^o	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	□	+	-	-	-	-	-	*											
65	9 ^o -14 ^o	30 ^o -31 ^o , 33 ^o -34 ^o .	52 ^o	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	□	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
74	12 ^o -17 ^o	34 ^o .	38 ^o	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

† = Morto.

□ = Biopsia cerebrale. Assenza di forme endoistocitarie nei capillari.

■ = Biopsia cerebrale. Presenza di forme endoistocitarie nei capillari.

* = Passato all'esperimento di reinoculazione di polli splenectomizzati.

TABELLA 6

Numero del pollo	Decorso nel sangue e nel cervello nei giorni dopo la reinoculazione (nei controlli: dopo l'inoculazione)																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
46	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Controlli																																
91 *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92 *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
94 **	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95 **	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* = Controllo dei num. 46, 48, 58.

** = Controllo dei num. 60, 65, 74.

† = Morto.

□ = Biopsia cerebrale: assenza di forme endoistiocitarie nei capillari.

■ = Biopsia cerebrale: presenza di forme endoistiocitarie nei capillari.

Di notevole importanza appaiono i risultati degli esperimenti di nuova istituzione, diretti ad esaminare il comportamento delle forme endoistiocitarie nei polli, in cui il decorso spontaneo dell'infezione dopo il 25° giorno veniva modificato mediante alterazioni dello stato immunitario.

E' risultato anzitutto evidente che la reinoculazione di forme endoistiocitarie, in polli che avevano precedentemente avuto una infezione prodotta dalla inoculazione di forme endoistiocitarie, non riproduce per la seconda volta una localizzazione endoistiocitaria. Le relative biopsie cerebrali sono rimaste negative, mentre eran positive quelle dei polli di controllo nuovi all'infezione e inoculati con lo stesso materiale usato per le reinoculazioni.

Le splenectomie dei polli precedentemente inoculati con forme endoistiocitarie producono recidive nel sangue, ma non producono la ricomparsa delle forme endoistiocitarie nei capillari cerebrali, nè prima nè dopo l'11° giorno dalla ricomparsa dei parassiti nel sangue.

Finalmente la reinoculazione di forme endoistiocitarie dopo la splenectomia non produce la ricomparsa dei parassiti endoistiocitari nei capillari cerebrali.

Da tutti questi esperimenti è chiaramente dimostrato che un processo immunitario elimina l'invasione parassitaria degli endoteli entro 25 giorni dalla inoculazione. Successivamente le cellule endoteliali divengono resistenti a nuove invasioni parassitarie: nè la splenectomia, nè una nuova inoculazione di forme endoistiocitarie, sia prima che dopo la splenectomia, sono sufficienti a produrre una nuova invasione delle cellule endoteliali.

L'immunità acquisita delle cellule endoteliali risulta quindi come un'immunità cellulare nel caso del *P. gallinaceum*.

Al contrario non vi è evidenza di alcuna immunità cellulare da parte dei globuli rossi, in quanto il ciclo endoeritrocitico seguita a svolgersi, sia pure in modico grado, nel decorso spontaneo successivo al 25° giorno dall'inoculazione, e in quanto soprattutto si ha uno sviluppo intenso dei parassiti nei globuli rossi, quando si abbassi il grado di immunità generale mediante la splenectomia.

Il complesso di questi esperimenti getta notevole luce sul meccanismo del processo immunitario nelle infezioni da *P. gallinaceum*. L'invasione degli endoteli da parte dei parassiti è un fenomeno che, come è stato rilevato per la prima volta da uno di noi (4), si può verificare esclusivamente in assenza di immunità acquisita. Nei polli che sopravvi-

vono all'invasione endoistiocitaria e che la vincono, *si sviluppa un'immunità cellulare degli endoteli*, che impedisce un nuovo attacco degli endoteli da parte dei parassiti anche di fronte a nuove inoculazioni e a forti abbassamenti del grado di immunità umorale, quali quelli prodotti dalla splenectomia. *Tale immunità cellulare è invece assente nei globuli rossi*, per cui i parassiti seguitano a svilupparsi in essi entro i limiti permessi dall'immunità acquisita generale dell'ospite, la cui azione si esplica anche nel sangue: quando, per la splenectomia, tale grado di immunità acquisita generale viene ad abbassarsi, si ha un'intensa moltiplicazione dei parassiti dei globuli rossi e l'insorgenza di una recidiva endoeritrocitica in assenza di forme endoistiocitarie.

CONCLUSIONI

1. — La reinoculazione di forme endoistiocitarie di *P. gallinaceum* in polli che hanno precedentemente avuto un'infezione prodotta dall'inoculazione di forme endoistiocitarie, non riproduce per la seconda volta una localizzazione endoistiocitaria.

2. — La splenectomia, in polli precedentemente infettati con inoculazione di forme endoistiocitarie, produce recidive nel sangue, ma non la ricomparsa delle forme endoistiocitarie nei capillari cerebrali, nè prima nè dopo l'11° giorno dalla ricomparsa dei parassiti nel sangue.

3. — La reinoculazione di forme endoistiocitarie dopo la splenectomia non produce la ricomparsa dei parassiti endoistiocitari nei capillari cerebrali.

4. — Il meccanismo immunitario nell'infezione da *P. gallinaceum* (inoculazione con forme endoistiocitarie) viene ricostruito come segue: l'invasione parassitaria degli endoteli viene eliminata entro 25 giorni dall'inoculazione. Successivamente si sviluppa un'*immunità cellulare degli endoteli*, che impedisce un nuovo attacco degli endoteli da parte dei parassiti anche di fronte a nuove inoculazioni e a forti abbassamenti del grado di immunità umorale, quale quello prodotto dalla splenectomia. *Tale immunità cellulare è invece assente nei globuli rossi*, per cui i parassiti seguitano a svilupparsi in essi entro i limiti permessi dall'immunità acquisita generale dell'ospite, la cui azione si esplica anche nel sangue: quando per la splenectomia, tale grado di immunità acquisita generale viene ad abbassarsi, si ha un'intensa moltiplicazione dei parassiti nei globuli rossi e l'insorgenza di una recidiva endoeritrocitica in assenza di forme endoistiocitarie.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CAVACEPPI L.: Durata del ciclo endoistocitario del *Plasmodium gallinaceum* determinata mediante ripetute biopsie di corteccia cerebrale. Rend. Ist. Sup. San., 14, 613-18, 1951.
 - (²) CORRADETTI A.: Studi sul *Plasmodium gallinaceum*. III. Sui rapporti tra ciclo esocitocitario e recidive. Bol. Soc. Biol. Sper., 15, 995-996, 1940.
 - (³) CORRADETTI A.: Ricerche sulla patologia dell'infezione da *Plasmodium gallinaceum* nei polli inoculati con sangue infetto. Riv. Parass., 5, 141-154, 1941.
 - (⁴) CORRADETTI A.: Valore biologico del ciclo endoistocitario del *Plasmodium gallinaceum*. Riv. Parass., 5, 209-216, 1941. Rend. Ist. Sup. San., 5, 1087-1095, 1942.
 - (⁵) MUDROW L.: Klinische und parasitologische Befunde und chemotherapeutische Ergebnisse bei der Hühnermalaria. Arch. Schiffs- und Tropen-Hyg., 44, 257-275, 1940.
 - (⁶) ODDO F. G. e SMIRAGLIA G. B.: La persistenza dell'infezione da *P. gallinaceum*. pigmento melanico, parassiti endo- ed esocitociti. Riv. di Parass., 12, 215-226, 1951.
 - (⁷) VEROLINI F.: Sulle modalità di comparsa del ciclo endoistocitario del *Plasmodium gallinaceum* in polli previamente splenectomizzati. Riv. Parass., 10, 197-204, 1949.
-