

BIBLIOTECA
LANCISIANA



RICERCHE SPERIMENTALI

SULLA RABBIA

(SECONDA COMUNICAZIONE)

P E L

Prof. ERICO DE RENZI

Direttore della Prima Clinica Medica della R. Università

E P E L

Prof. GAETANO AMOROSO

Coadiutore della Prima Clinica. Medico ordinario degl'Incurabili
Prof. Pareggiato di Medicina.

(Estratto dalla Rivista Clinica e Terapeutica, Anno IX, N. 5).

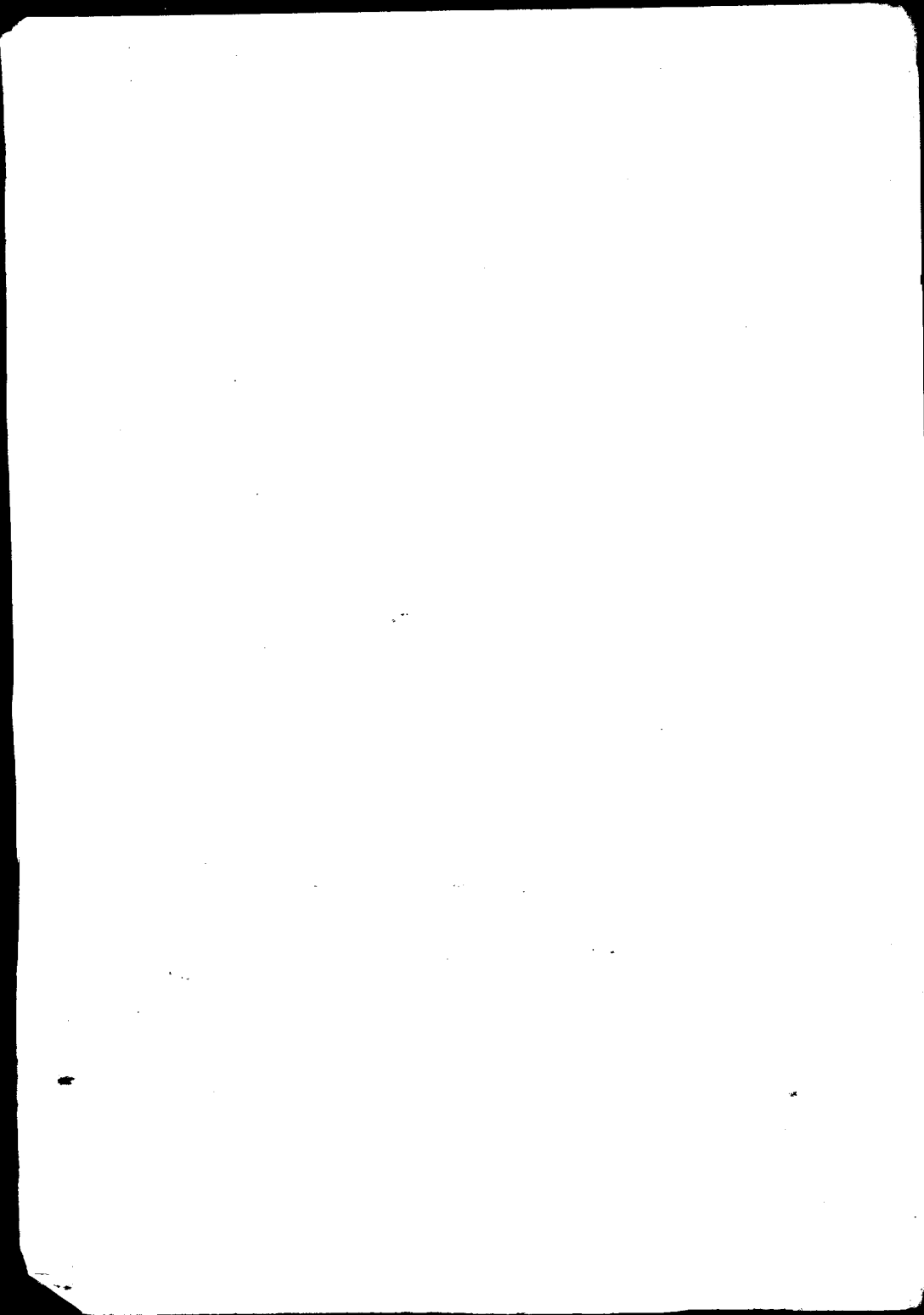


NAPOLI

GIOVANNI JOVENE LIBRAIO EDITORE

18, Strada della Quercia, 18

1887.



DE RENZI E. e AMOROSO G. — Ricerche sperimentali
sulla rabbia. (2.^a comunicazione) (1).

I.

VIRUS RINFORZATO CON PASSAGGIO SUCCESSIVO SUI CONIGLI

Iniezioni sottodurali previa trapanazione cranica.

Nel fascicolo di questo Giornale (Febbraio 1887) fu pubblicata una serie di esperienze di 84 conigli, trattati con questo metodo. Degli 84 ne erano morti 68. Gli altri 16 (il giorno in cui fu consegnato il manoscritto, 17 Gennaio) erano ancora in vita, non essendo ancora trascorso il periodo necessario fra inoculazione sperimentale e morte.

Morirono nei giorni successivi, presentando sempre la nota forma morbosa e la durata seguente della malattia.

Giorni di durata	N.° dei conigli
8 giorni	6
9 giorni	8
10 giorni	2
	16

Continuando la serie si sono praticate altre 53 trapanazioni. Si ebbero i seguenti risultati

Giorni di durata	N.° dei conigli
7 giorni	7
8 giorni	17
9 giorni	16
10 giorni	6
11 giorni	2
14 giorni	1
	49

Un coniglio non ha contratta la infezione, quantunque trapanato ed inoculato due volte col virus fisso (N.° 105 della serie — 1.^a trapanazione — N.° 128 della serie — 2.^a trapanazione).

Un altro coniglio (N.° 106) trapanato ed inoculato insieme con i cani

(1) N. B. Per errore tipografico nella 1.^a comunicazione (Vedi Fasc. di Febbraio dello stesso Giornale) è stampato al § 1.^o

2) Iniezione sotto la dura madre, previa } 1 coniglio morto dopo 6 giorni.
trapanazione cranica } devesi leggere morto dopo 26 giorni.

(Vedi § VI) presentò fenomeni paralitici, ma sopravvisse — Reincolato e ritrapanato (N.° 127 — 2^a trapanazione) morì dopo 10 giorni.

Le 137 trapanazioni eseguite della serie (84 della 1^a comunicazione e 53 della presente) hanno dato, per conseguenza, i seguenti risultati, circa esiti e durata della malattia sperimentale.

morti 134 dei quali			
dopo	1 giorno della trapanazione	. . .	2 (1)
»	7 giorni	. . .	15
»	8 giorni	. . .	46
»	9 giorni	. . .	42
»	10 giorni	. . .	22
»	11 giorni	. . .	5
»	12 giorni	. . .	1
»	14 giorni	. . .	1
			134

Le altre 3 trapanazioni rappresentano ,

1 (N.° 106) ripetuto (N.° 127)
1 (N.° 105) ancor vivo.

Si può dire , dunque , che la morte è l'esito costante , e che in 94 per 100 dei casi si verifica fra il 7° e 10° giorno.

II.

ESPERIENZE SULL'ATTENUAZIONE DEL VIRUS, MEDIANTE IL DISSECCAMENTO (2).

I. Iniezione sottodurale, previa trapanazione, in 2 conigli con midolla a 1 giorno di essiccamento.

1 morto al 10.^o giorno con fenomeni ordinarii paralitici
1 » all'11.^o » » »

II. Iniezione sottodurale a 3 conigli con midolla a 2 giorni di essiccamento

1 morto all'8.^o giorno con fenomeni ordinarii paralitici
1 » al 9.^o » » »
1 » al 9.^o » » »

III. Iniezione sottodurale a 2 conigli con midolla a 4 giorni di essiccamento

1 morto al 9.^o giorno con ordinarii fenomeni paralitici
1 » al 9.^o » » »

IV. Iniezione sottodurale a 2 conigli con midolla a 8 giorni di essiccamento

1 morto al 12.^o giorno con fenomeni paralitici
1 » al 12.^o » »

(1) Morti per il traumatismo ?

(2) Sono state serbate le regole più minuziose per la conservazione delle midolle tanto in riguardo alla temperatura che alla grandezza dei pezzi da disseccarsi.

V. Iniezione sottodurale a 2 conigli con midolla a 10 giorni di essiccamento

1 morto all' 11.° giorno con fenomeni paralitici

1 rimasto vivo.

Presentò però al 15.° giorno evidente paresi del treno posteriore, re-sasi sempre più evidente al 16.°-17.°. In seguito, ristabilitosi, e ritrapanato dopo 23 giorni, gli venne inoculato virus fresco che gli cagionò la morte dopo 3 giorni. Con questo bulbo fu inoculato un coniglio che morì dopo 9 giorni.

VI. Inoculazione sottodurale a 2 conigli con virus al 12.° giorno di essiccamento

1 muore al 10.° giorno con forme paralitiche

1 muore all' 11.° giorno id. id. id..

VII. Inoculazione sottodurale a 2 conigli con midolla al 14° giorno di essiccamento

1 morto all' 11.° giorno con forme paralitiche

1 non ebbe fenomeni morbosi. Dopo 23 giorni, inoculato con midollo fresco, morì, dopo 9 giorni.

VIII. Inoculazione sottodurale a 1 coniglio con virus al 16.° giorno di essiccamento

Vivo.

IX. Inoculazione sottodurale a 1 coniglio con virus al 18.° giorno di essiccamento

Vivo.

Come si vede da queste esperienze l'attenuazione del virus non procede strettamente di conserva col disseccamento del midollo. Procedendo dal 1.° al 14.° giorno di disseccamento si ottengono, senza differenze rimarchevoli, lo stesso quadro sintomatico e gli stessi esiti. L'allungamento del periodo d'incubazione, adoperando midolle in vario grado di disseccamento non è costante, e soprattutto non è esattamente proporzionato al grado stesso del disseccamento. Laonde, è necessità ammettere, che in tali esperienze entrano diversi altri fattori, non abbastanza valutati, e soprattutto la *ricettività* dell'animale pel virus rabbioso.

Dopo tali esperienze non si può ritenere più che la virulenza si trovi solo nelle midolle recenti con pochi giorni di disseccamento e che oltre i 10 giorni sia scomparsa qualsiasi virulenza. Giudichi ora il lettore quanta fede meritano le assertive di Pasteur. « L'observation des lapins permit de constater que les moelles des 6, 7, 8, 9, 10 juillet (1) n'étaient pas virulentes, car elles ne rendirent pas leurs lapins enrages. Les moelles des 11, 12, 14, 15, 16 juillet (2) furent toutes virulentes, et la matière virulente s'y trouvait en proportion de plus en plus forte. La rage se déclara après sept jours d'incubation sur les lapins des 15 e 16 juillet; après huit jours, sur ceux du 12 et du 14; après 15 jours sur ceux du 11 juillet ». (*Vedi — MÉTHODE POUR PRÉVENIR LA RAGE APRÈS MORSURE, Communication faite par M. Pasteur à l'Académie des sciences dans la séance du 26 octobre 1885*).

(1) cioè le midolle di 15, 14, 11, 8, 7, giorni di preparazione.

(2) cioè le midolle di 6, 5, 3, 2, 1 giorno di preparazione.

Nei due conigli, che erano stati inoculati, uno col virus a 10 giorni ed un altro col virus a 14 giorni di disseccamento, non ha avuto luogo la morte, ma solo in uno di essi una forma leggiera della malattia.

Questi animali, reinoculati sotto la dura madre col virus recente morirono uno, quello che presentò fenomeni paretici, dopo 3 giorni, ed il midollo, inoculato in altro coniglio, produsse la rabbia nel modo ordinario (morto dopo 9 giorni), e l'altro dopo 9 giorni.

Sicchè mentre risulta evidente la possibilità della morte per rabbia dopo soli 3 giorni dall'avvenuta inoculazione, si può logicamente sospettare che innesti precedenti del virus rabico, anzichè premunire, possono favorire le forme più celeri dell'infezione rabica.

III.

INIEZIONI SOTTOCUTANEE DI VIRUS FRESCO A 4 CANI DI PICCOLA TAGLIA.

S' inietta a ciascun animale $\frac{2}{3}$ di siringa di emulsione con midolla fresca, proveniente da un coniglio morto di rabbia dopo trapanazione.

16 Febbraio (dopo 7 giorni) muore uno di questi cani il cui bulbo è inoculato sotto la dura madre a un coniglio, che non contrae la malattia. Questo coniglio il 28 Marzo (40 giorni dopo) viene ritrapanato ed inoculato con virus fisso della serie e muore con fenomeni evidenti dopo 9 giorni.

22 Febbraio (dopo 13 giorni) muore un 2° cane che non presentò fenomeni speciali fino alla sera precedente alla morte. Il mattino fu trovato morto. Il midollo fu trovato pallidissimo. Un coniglio, inoculato sotto la dura madre con questo midollo, presenta paralisi degli arti posteriori dopo 8 giorni e muore dopo 10.

Gli altri due cani vivono e stanno in buona salute, non avendo mai presentato alcun fenomeno morboso.

Questa esperienza conferma sempre più i risultamenti già pubblicati nel fascicolo di questo Giornale, Febbraio 1887, che cioè la via ipodermica è affatto insicura nel produrre l'infezione rabica e quindi non può essere adoperata in esperienze scientificamente rigorose, e che tendono a stabilire il valore di una speciale cura preservativa.

IV.

INOCULAZIONI INTRAPERITONEALI DI BULBO FRESCO EMULSIONATO NEL BRODO

Se ne è iniettata mezza siringa nel cavo peritoneale di tre conigli.

1 è morto dopo 28 giorni, ma senza presentare fenomeni speciali nè durante la vita, nè all'autopsia.

Gli altri due sono vivi e neppure hanno presentato fenomeni morbosi.

Queste esperienze furono intraprese con lo scopo di ricercare se le iniezioni in altre cavità sierose producono i medesimi effetti che si ottengono colle iniezioni subdurali.

I risultamenti delle esperienze accennate dimostrano che gli effetti non sono identici.

V.

INIEZIONE SOTTODURALE DI SANGUE

proveniente da coniglio morto di rabbia in seguito a iniezione sottodurale di bulbo fresco.

È stata praticata la trapanazione ed iniezione sottodurale di poche gocce di sangue estratto dal seno destro (in condizioni asettiche) a due conigli.

Di questi: uno è stato bene e vive tuttavia, un'altro è morto dopo 29 giorni, non presentando fenomeni speciali.

Il bulbo di questo animale inoculato non ha riprodotta la malattia.

VI.

ESPERIENZE SULLA PROFILASSI.

Inoculazioni sottocutanee di midolle disseccate, a forza crescente (*metodo preventivo, trattamento semplice*), fatto prima della iniezione sottodurale di virus fisso, ma proveniente da un coniglio che ebbe lunga incubazione.

2 cani — dal 23 Gennaio al 3 Febbraio — inoculazioni di 12 midolle, partendo da quella di 14 giorni e giungendo a quella di 2 giorni di essiccamento. Si pratica un' inoculazione al giorno.

il di 8 Febbraio inoculazione di virus fresco sottodurale in un solo cane che è morto al 10° giorno con sintomi di rabbia paralitica spiccatissima. Inoculato dipoi sotto la dura madre un coniglio col midollo di questo cane, muore dopo 8 giorni con i solidi fenomeni di rabbia sperimentale.

L'altro cane che non ha subito iniezione sottodurale vive e non ha sofferto nulla.

Cura preventiva (metodo intensivo)

2 cani — dal 23 Gennaio al 28 Gennaio — hanno subito le inoculazioni preventive, come si vede dal seguente specchietto.

1.º CICLO

Giorno	Midollo del di	Ora dell'inoculazione	Osservazioni
23 Gennaio	12 Gennaio	2 pom.	Nulla d'importante
»	13 »	4 pom.	
»	14 »	6 pom.	
»	15 »	8 pom.	
»	16 »	10 pom.	
»	17 »	12 notte	
24 Gennaio	18 »	2 ant.	
»	19 »	4 ant.	
»	20 »	6 ant.	
»	21 »	8 ant.	
»	22 »	10 ant.	
»	23 »	12 ant.	

2.º CICLO

25 Gennaio	14 Gennaio	12 m.	
»	15 »	2 pom.	
»	16 »	4 pom.	
»	17 »	6 pom.	
»	18 »	8 pom.	
»	19 »	10 pom.	
»	20 »	12 notte	
26 Gennaio	21 »	2 ant.	
»	22 »	4 ant.	
»	23 »	6 ant.	
»	24 »	8 ant.	
»	25 »	10 ant.	

3.º CICLO

27 Gennaio	16 Gennaio	10 ant.	
»	17 »	12 m.	
»	18 »	2 pom.	
»	19 »	4 pom.	
»	20 »	6 pom.	
»	21 »	8 pom.	
»	22 »	10 pom.	
»	23 »	12 notte	
28 Gennaio	24 »	2 ant.	
»	25 »	4 ant.	
»	26 »	6 ant.	
»	27 »	8 ant.	

Il di 8 Febbraio si inocula parimente sotto la dura madre un cane ch'è vissuto senza presentare alcun fenomeno.

4 Marzo — S'inocula lo stesso cane. Nessun fenomeno.

31 Marzo — Si fa una terza inoculazione. Nessun effetto. S'inocula un coniglio con lo stesso virus e muore al 9° giorno.

Contemporaneamente alla inoculazione sottodurale nei due cani (cioè il di 8 Febbraio) si trapanò ed iniettò l'istesso prodotto virulento a un coniglio (N.º 106 della serie) che a capo di 9 giorni incominciò a presentare inappetenza e un certo grado d'indebolimento che al 10° e 11° giorno si rese evidentissimo, associandosi a marcata paresi degli arti posteriori. L'animale però andò nei giorni successivi gradatamente rimettendosi. Al 15° giorno qualunque traccia di paresi era scomparsa e il coniglio avea ripresa tutta la sua vivacità.

Il 5 Marzo ritrapanato ed inoculato questo coniglio, morì dopo 10 giorni, presentando i fenomeni consueti. Col bulbo di questo animale è stato inoculato un altro coniglio, ch'è morto di rabbia nel modo ordinario.

4 marzo — S'inocula l'altro cane che muore al 9.º giorno con sintomi di rabbia paralitica. Le solite note anatomiche caratteristiche. Inoculati sotto la dura madre due conigli col midollo di questo cane, muoiono con rabbia paralitica uno al 10.º e l'altro all'11.º giorno.

Queste esperienze, insieme alle altre riferite nel fascicolo di Febbraio, sono da noi ritenute come decisive per risolvere il problema della cura profilattica della rabbia: esse dimostrano che la cura preventiva della rabbia, secondo le norme del Pasteur, sperimentalmente non ha base. Abbiamo voluto, infatti, con ogni cautela e con i due metodi di profilassi (semplice e intensiva) trattare i cani precedentemente alla trapanazione e servirci per inoculazione di un virus fisso, ma di forza minima (a giudicare dal periodo di incubazione), che ha presentato l'animale, dal quale lo abbiamo ricavato (11 giorni), e dalle note anatomiche che questi ha presentate.

Inoculati in tal guisa i cani ed il coniglio di confronto, e che non avea avuto alcun trattamento preventivo, si sono avuti i risultati già accennati, che, cioè, un cane è morto con la forma classica di rabbia paralitica dopo 10 giorni, il cui bulbo inoculato in un coniglio produsse la morte dopo 8 giorni; mentre il coniglio, che non avea subito trattamento, attesa la poca forza del virus inoculatogli, contrasse bensì la malattia, ma questa non fu di tale forza da ammazzarlo. essendosi al 15.º giorno perfettamente ristabilito. Nè la malattia attenuata, determinata nell'animale, è valsa a premunirlo dallo sviluppo di una successiva mortale infezione rabica, datagli con una 2.ª trapanazione 25 giorni più tardi. E pure se un concetto di profilassi, scientificamente inteso, si può ammettere, non vi è al certo, condizione più favorevole della nostra, giacchè il coniglio a pochi giorni soli di distanza avea già contratta e superata una forma morbosa assai caratteristica nelle sue manifestazioni sintomatiche.

L'altro cane poi che ha resistito tre volte alla inoculazione sottodurale dimostra con chiarezza che possono esservi organismi dotati di una *recettività* negativa completa alla infezione.

Nelle nostre stesse esperienze sui conigli abbiamo avuto un animale (N.º 105) che è resistito due volte ed ora vive e sta benissimo, senza mai presentare alcun fenomeno, neanche transitorio e abbozzato della

nota forma morbosa sperimentale. La qual cosa per altro è stato anche osservato da altri sperimentatori e più recentemente dal Dott. Mori di Cesena (1).

VII.

TENTATIVI DI CULTURE DI VIRUS RABICO.

Nota del dott. A. MAROTTA

Si sono fatte delle culture di sostanza nervosa (cervello e midollo spinale) e di sangue, appartenenti ad animale rabbioso. I mezzi di cultura adoperati sono stati diversi: della gelatina nutritiva di Koch, delle gelatine nelle quali si è sostituito l'infuso di carne con l'infuso di cervello di agnello e col brodo di ossa, delle agar-agar, preparato secondo la formula del Koch, e dell'agar-agar in cui si è sostituito all'estratto di Liebig del cervello di agnello, messo ad infuso nell'acqua, che fa parte della preparazione dell'agar-agar, nella proporzione del 50 per 100, del brodo di carne e del siero di bue coagulato.

Gl'innesti fatti in queste sostanze col sangue di conigli, morenti per rabbia, non dettero alcuno sviluppo di microrganismi.

Si ottenne invece lo sviluppo di colonie in diversi tubi innestati con sostanza nervosa e contenenti del brodo di carne, dell'agar-agar ordinario e in un tubo con gelatina preparata col brodo di ossa.

In tutti questi tubi s'ebbero i medesimi microrganismi, salvo in uno, ove se ne trovarono due specie distinte. Di queste, l'una era identica a quella osservata negli altri tubi, l'altra era perfettamente diversa. Ambedue queste specie di microrganismi rappresentano dei micrococchi; però quelli della prima sono più grossi, ellittici, mentre quelli della seconda specie sono delle sferule. I primi formano delle culture bianco-lattee, lucide, che non fondono nè l'agar-agar, nè il siero di sangue coagulato, sibbene la gelatina. Le culture della seconda specie sono invece di un colorito giallo di ocre, e che fondono anch'esse solo la gelatina.

Con queste due specie di microrganismi si sono fatte dell'iniezioni sottodurali in quattro conigli, dei quali tre furono inoculati con i micrococchi appartenenti alla prima specie in 4ª generazione ed un solo coniglio con quelli della seconda specie, anch'essa in 4ª generazione.

Nessuno dei 4 conigli presentò segni manifesti d'infezione rabica.

(1) Dott. R. Mori, Ricerche sperimentali sulla rabbia, *Raccogliore Medico*, N. 7, 10 marzo 1887.

CONCLUSIONI

1.° La morte di un animale per rabbia, anche adoperando il virus rinforzato per passaggi successivi sui conigli (virus fisso), ha luogo in tempo variabile fra 3 e 14 giorni.

2.° Le inoculazioni sottocutanee non danno alcun risulamento sicuro. Gli animali (cani), benchè inoculati con virus fisso, pure rimangono facilmente immuni dalla rabbia.

3.° Le inoculazioni nel cavo peritoneale, al pari di quelle fatte nel cellulare sottocutaneo, nei vasi sanguigni, nel polmone, non producono effetti sicuri e costanti. La morte ha luogo dopo un tempo variabile; ma è tutt'altro che esito costante.

4.° L'attenuazione del virus rabico fino al 14.° giorno di disseccamento non è sperimentalmente dimostrata; l'allungamento del periodo d'incubazione è tutt'altro che costante e proporzionato al grado di disseccamento.

5.° Adoperando per innesto sottodurale l'emulsione di midollo più o meno disseccato, manca negli animali un corrispondente grado di attenuazione della malattia. Si passa d'un tratto e senza regola determinata dalla midolla attiva nel modo pressochè ordinario, a quella assolutamente innocua e non virulenta.

6.° Le culture ottenute nel brodo di carne, nell'agar-agar ordinario, nella gelatina preparata col brodo di ossa, mediante l'innesto di sostanza nervosa, danno origine allo sviluppo di micrococchi speciali. L'innesto sottodurale di tali culture nei conigli non ha determinato però lo sviluppo della rabbia.

7.° Le esperienze sulla virtù profilattica degli innesti con virus attenuati, secondo il metodo Pasteur, hanno dato risultamenti negativi. Si sono inoculati preventivamente gli animali sia col metodo ordinario sia col metodo intensivo, e si sono fatte le inoculazioni sottodurali dopo un tempo variabile da pochi giorni ad oltre un mese. Nella ultima esperienza, di tre cani inoculati dopo la cura preventiva, due morirono di rabbia al 9.° e 10.° giorno. Un terzo sopravvisse e mostrossi refrattario a due altre inoculazioni successive. Questo caso di immunità non può riferirsi alla cura preservativa praticata precedentemente, sia perchè tutti gli altri animali delle nostre esperienze (1.° e 2.ª comunicazione) sono morti ad onta della medesima cura; sia perchè anche nei conigli, assai più disposti dei cani a contrarre la rabbia, si è trovato un esempio di *non ricettività* pel virus rabico. Un coniglio infatti ha tollerato due innesti sottodurali di virus rabico rinforzato, senza presentare il minimo fenomeno, ad onta che non avesse subito alcun trattamento preventivo.

8.° Nel corso delle nostre esperienze ci siamo incontrati in due animali, che, a seguito della inoculazione sottodurale del virus rabico, hanno presentato una forma evidente, sebbene attenuata e non mortale, della malattia (N.° 106 della serie ed esp. XXIII). Questi animali, reinoculati dopo 23 e 25 giorni, sono morti l'uno dopo 3, l'altro dopo 10 giorni. I midolli di questi conigli, inoculati in animali sani, riprodussero la rabbia. La qual cosa dimostra che la rabbia appartiene alle malattie infettive, che, come la polmonite, l'erisipela, il reumatismo articolare acuto, ecc. possono riprodursi nello stesso individuo. E siccome nelle malattie infettive in genere, che possono riprodursi nello stesso individuo, un attacco precedente rappresenta d'ordinario una causa predisponente

per attacchi successivi, così vediamo nella rabbia un decorso straordinariamente grave in un coniglio, che avea già potuto superare un attacco della stessa affezione. Riconosciuto questo fatto, della riproduzione cioè della rabbia nello stesso individuo, non solo rimane distrutta la base scientifica della cura proposta dal Pasteur, ma risulta ancora evidente che per trovare la cura della rabbia bisogna seguire un indirizzo del tutto diverso dall'attuale (1).

(1) A questo proposito crediamo opportuno ricordare i fatti seguenti, circa la riproduzione delle malattie infettive nello stesso individuo. Siffatte malattie possono ridursi in generale a due tipi. Uno di essi presenta la particolarità, che la malattia attacca una sol volta lo stesso individuo, per guisa che tale attacco produce nell'organismo un'immunità contro invasioni successive. E anche quando eccezionalmente si riproduce la malattia, questa presenta una forma modificata, per lo più di minore intensità. Non vogliamo entrare nella spiegazione di questo fatto, cioè se dipenda da esaurimento della materia fermentiscibile dell'organismo o da produzione di speciali sostanze, che agirebbero come antidoti contro lo sviluppo di microrganismi patogeni: certo è però che il fatto accennato trova la sua conferma nello studio di svariate malattie infettive, specialmente nei morbi esantematici.

Esiste all'opposto una seconda classe di morbi infettivi, ne'quali l'attacco precedente non conferisce immunità di sorta. In questi anzi una prima invasione rende l'organismo meno resistente e perciò più disposto ad attacchi successivi. A tale categoria, dopo le osservazioni da noi raccolte, si deve classificare la rabbia.



