

BIBLIOTECA  
LANCISIANA

BIBLIOTECA MEDICA  
MISCELL  
A 9  
13  
ROMA



azione del mercurio, i glo-  
Dal gabinetto di Clinica medica generale ucero. Gli si era però ri-  
diretto dal prof. ALBERTO RIVA vamente nei casi di

ntemente da  
al mer-

RICERCHE SPERIMENTALI

ED OSSERVAZIONI CLINICHE

SUL VALORE FISIOLOFICO E TERAPEUTICO

DELLE

# INIEZIONI ENDOVENOSE

di arseniato di soda e di citrato ammoniacale di ferro  
in alcune forme di anemia primaria

DEL DOTTOR

PAOLO CONSIGLI

*Estratto dal Morgagni — Anno XXXVIII, N. 6 — 1896.*



MILANO  
SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA  
15 - Via Disciplini - 15

1896



Dal gabinetto di Clinica medica genera  
 azione del mercurio, i glo-  
 diretto dal prof. ALBERTI ntero. Gli si era però ri-  
 vamente nei casi di

ntemente da  
 el mer-

### PARTE PRIMA.

Il sangue « questo fra i tessuti dell'organismo il più maraviglioso che in sè comprende tutti i principii della vita e della morte » (1) fu in ogni tempo oggetto di attive ricerche da parte degli studiosi. Le più recenti conquiste scientifiche nel campo della istologia, della fisiologia normale e patologica hanno gettato un riflesso benefico sulla fisio-patologia del sangue dal cui studio la medicina attende la soluzione delle più gravi ed interessanti questioni inerenti alla natura ed alla patogenesi di molte malattie.

È stato affermato che l'avvenire della medicina appartiene all'ematologia ed invero se continueranno ad essere le ricerche sul sangue attive e feconde può, con fondata speranza, prevedersi non remotissimo il giorno in cui colla scorta delle ricerche ematologiche si potranno valutare intimamente le variazioni dell'organismo dalla norma ed avere un indirizzo più sicuro alle applicazioni terapeutiche.

Anche dal punto di vista della terapia fin dalla più remota antichità il sangue ha sempre attirato l'attenzione dei medici,

(1) HAYEM, *Du sang.*

ERDAM (1658) nella rana e MARCELLO solo più tardi LEUWENHECK (1673) globuli rossi che i lavori di ematologia in attività davvero febbrile, in numero con-  
 movimento scientifico al quale l'Italia non è stata  
 o, presero parte attiva: PREVOST, DUMAS, MAGENDIE, AN-  
 DRAL e GAVARRET, DÉNIS, CLAUDE BERNARD, HAYEM, LAACHE, MA-  
 RAGLIANO, MURRI, CASTELLINO, VANNI, ROSENBAACH ed altri.

Non ostante però un numero così copioso di ricerche, lo studio del sangue, specialmente dal punto di vista della terapia, presenta ancora molte lacune, e se possediamo dati precisi sulla costituzione anatomica e fisiologica del sangue, ignoriamo nella maggior parte dei casi quali sieno le modificazioni che subisce il liquido sanguigno sotto l'influenza dei medicamenti.

Delle parti costituenti il sangue, sono i globuli rossi quelli che disimpegnano gli uffici più importanti, veri *commessi viaggiatori* dell'ematosi, come immaginosamente li chiamò KUSS; essi portano la vita nelle parti più recondite dell'economia. L'emoglobina, di cui il loro stroma può considerarsi come imbevuto, dà al sangue il suo potere colorante. Costituente essenziale della emoglobina è il ferro e da ciò l'importanza che i preparati marziali hanno acquistata nella cura delle malattie del sangue.

Mentre qualche tempo fa si credeva che il globulo rosso rimanesse quasi indifferente all'azione dei medicamenti (1), i più recenti studii hanno creato una categoria di sostanze così dette emolitiche, la cui caratteristica è l'alterazione degli eritrociti. Tra queste: l'idrogeno arsenicale ed antimoniale, l'acido solforico, l'acido idroclorico, l'acido pirogallico, l'idrogeno solforato, il naftolo, il fenolo, l'etere, la tintura di iodio, i clorati, il fosforo, l'essenza di mirbana, la pirodina, ecc.

V'è poi un'ultima classe di medicamenti cui si attribuisce un'azione emogenetica. Tra questi: il mercurio, il ferro e l'arsenico. Concordi esperienze di WILBOUCHEWITZ (2), KEJES (3), ROBIN (4),

(1) DUJARDIN-BEAUMETZ, *Clinique thérapeutique*, Paris, 1888.

(2) WILBOUCHEWITZ, *De l'influence des préparations mercurielles sur la richesse du sang en globules blancs et en globules rouges*. Arch. de Physiol., 1878.

(3) KEJES, *American Journal*, 1875.

(4) ROBIN, *Thèse de Paris*, 1880.

SCHLESINGER (1) affermano che, sotto l'azione del mercurio, i globuli rossi del sangue aumentano di numero. Gli si era però riconosciuto questo benefico effetto esclusivamente nei casi di anemia sifilitica.

Ma osservazioni di CASTELLINO (2), confermate recentemente da VESTRI (3) della Clinica del prof. QUEIROLO, riconoscono al mercurio un'azione di aumento dei globuli rossi e della emoglobina anche nella clorosi ed in altre forme di anemia primaria.

Quale azione abbiano sul sangue l'arsenico ed il ferro e quale sia il loro valore terapeutico verrà trattato ampiamente in seguito quando esporrò i risultati sperimentali e le osservazioni cliniche che hanno formato il soggetto del presente lavoro.

Che le sostanze medicamentose penetrino, o per la via digerente o per la mucosa respiratoria, o per la pelle, esse arrivano in un tempo più o meno lungo nel ventricolo sinistro donde sono lanciate in tutti i punti dell'economia, e per arrivarvi occorre un tempo maggiore o minore.

Per render questa azione più rapida, si pensò, già da tempo piuttosto antico, di far penetrare i medicamenti direttamente in circolo; si sono così praticate le *iniezioni endovenose a scopo terapeutico*.

Questo metodo, che in mano del BACCELLI ha recentemente dato prova di una grande efficacia risorgendo così vittoriosamente dall'oblio in cui era caduto, merita due parole di storia.

I primi tentativi risalgono al secolo XVII e sono legati ai nomi di FABRICIO di Dantzic, di LIEBERKÜHN, di LAESCKE, di KOEBLER, di HALLER, di DIONISIO, di SMITH. Più tardi DUPUYTREN, MAGENDIE ed HALLE lo praticarono (4). Di poi cadde in discredito, ed i tentativi di ORE di Bordeaux (1874) di riporlo in onore colle iniezioni endovenose di cloralio, dapprima contro il tetano, poscia diretto ad ottenere un'anestesia che potesse sostituirsi a quella che ci dà il cloroformio, e di BACQUOY contro la rabbia, non ebbero seguaci (5).

(1) SCHLESINGER, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmac.*, 1882.

(2) *Atti del IX Congr. Internaz. di Med.*, Roma, 1894.

(3) *Commentario Clinico*, Siena, 1895.

(4) DECHAMBRE, *Dictionnaire des Medic.*

(5) CHIRONE, *Due parole sulle iniezioni di idrato di cloralio nelle vene. Lo Sperimentale*, 1885.

« Si temeva l'embolismo gascoso, la difficoltà della tecnica « e le minutissime cautele occorrenti. Fu per molto tempo « limitato l'uso alla introduzione di cloruro di sodio, ma la som-  
« ministrazione di sostanze medicinali presentava i pericoli che « potesse indurre la coagulazione e di esercitare col farmaco « un'azione troppo diretta e troppo energica » (BACCELLI).

Fu perciò che mentre il metodo delle iniezioni endovenose è già da tempo largamente usato per le ricerche sperimentali della fisiologia, della farmaco- e tossicologia, e della patologia (1), la terapia non si è che da poco tempo avvantaggiata di questo mezzo potente.

Le prime iniezioni entro i vasi sanguigni praticate a scopo curativo si riferiscono alla trasfusione del sangue (1492).

Seguono le iniezioni endovenose di soluzione di cloruro di sodio suggerite dall'aver riconosciuto l'importanza dell'acqua nell'organismo sia come solvente delle sostanze che devono entrare in combinazione, e di quelle che devono essere eliminate, sia per i disturbi della circolazione e della respirazione che dipendono da questa diminuzione dell'acqua. Da qui la pratica delle iniezioni endovenose di soluzione fisiologica di cloruro di sodio nei casi di anemia acuta dipendente da grave emorragia.

Con concetto più moderno sono state fatte iniezioni endovenose di cloruro di sodio allo scopo sia di neutralizzare certe sostanze tossiche penetrate nel torrente circolatorio, sia di eliminare sostanze nocive stimolando la funzione renale (lavaggio del sangue). Partendo dal criterio di STADELMANN che il coma diabetico dipenda da un avvelenamento acido della economia; CASTELLINO (1891), DICKINSON (1892) ed altri praticarono iniezioni endovenose di soluzione di carbonato di soda.

Anche le iniezioni endovenose di latte sostituirono la trasfusione, e ciò per la difficoltà che spesso s'incontrava di trovare una quantità sufficiente di sangue.

Dopo i tentativi di ORÈ di Bordeaux troviamo poche ed isolate applicazioni di sostanze medicamentose per iniezioni endovenose.

HEYDEN (2) iniettò nelle vene l'iodio in molte malattie (tifo, colera, lebbra).

(1) MAGENDIE, *Journal de Pharmac.*, VIII, pag. 23, 1821. — LEWICZKI, *Centralblatt für die Med. Wiss.*, 1869.

(2) *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1884.

HAMILTON nel 1883 introdusse nelle vene una soluzione di ammoniaca allo scopo di richiamare in vita gli avvelenati dall'alcool e dai narcotici.

HOFFMANN (1) fece iniezioni endovenose di cloridrato di chinino a scopo antipiretico in alcune malattie infettive.

MAYET (2) ha ripreso le iniezioni endovenose di cloralio ed afferma che possono essere utilmente impiegate nella rabbia, nel tetano, nell'uremia convulsiva, nel delirium tremens, nell'avvelenamento da stricnina; non ebbe mai a lamentare inconvenienti di sorta.

Pochi quindi quelli che mettevano in pratica il metodo delle iniezioni endovenose; molti gli oppositori che lo volevano assolutamente abbandonato.

CHIRONE in Italia combatte i tentativi di ORE di Bordeaux con una lunga ed acerba lettera (3) contro il metodo delle iniezioni endovenose.

SEMMOLA (4) facendosi paladino delle conclusioni di CHIRONE dichiara questo metodo di somministrazione dei farmaci molto pericoloso e perciò da bandirsi assolutamente.

HÉNOCQUE (5) pure combatte la terapia endovenosa ed insiste che s'abbandoni questo metodo, perchè la semplice puntura della vena può avere delle conseguenze dispiacevoli.

DUJARDIN-BEAUMETZ si dichiara ugualmente contrario a questo metodo di cura; lo vuole riservato esclusivamente alle ricerche farmacologiche.

Due classiche applicazioni terapeutiche del metodo endovenoso hanno fatto cadere molti pregiudizi ed assicurato alla terapia endovenosa un posto importante nella pratica medica. Al BACCELLI spetta questo merito.

Cominciò colle iniezioni endovenose di sale di chinino nella malaria. Avuta la conferma sperimentale del suo antico concetto che il parassita malarico vive dentro il globulo rosso, pensò di portare in diretto contatto del virus il rimedio specifico, in quei casi gravissimi in cui le vie di assorbimento si mostrano insuf-

(1) HOFFMANN, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol.*, Band XVII, Heft, p. 363.

(2) *Lyon Méd.*, 1891.

(3) CHIRONE, loc. cit.

(4) SEMMOLA, *Prelez. alle lez. di Ter.*, NOTHNAGEL.

(5) *Société de Thérapeutique*, Paris, 1888.

ficienti, in quei casi in cui il rimedio iniettato ipodermicamente o dato per bocca non può arrivare completamente nel sangue ed assiste impotente, o disperso lungo la via digerente o trattenuto sotto la cute, alla vittoria del parassita sull'organismo.

L'iniezione endovenosa di chinino fu in verità il degno coronamento del lavoro scientifico che LAVERAN, MARCHIAFAVA e e CELLI, GOLGI, BACCELLI, ecc., avevano fatto sulla etiologia e patologia della malaria.

Con essa possono venir strappati alla morte molti ammalati, a salvare i quali i mezzi di cui prima si disponeva erano non di rado impotenti.

Dopo i risultati ottenuti dai sali di chinino, BACCELLI rivolse la propria fede all'uso del deutocloruro di mercurio per la stessa via, specialmente a combattere la forma ribelle della siflide.

BLASCKO, LEWIN (1), JEMMA (nella Clinica del prof. MARAGLIANO), COLOMBINI, NIEDDU sperimentarono con vantaggio il metodo, KAPOSÍ, NEWMANN, CASPARY, pur riconoscendone l'efficacia, temono ancora la possibilità che si possano produrre eventualmente emboli mortali.

ULMANN (2), che lo ha praticato su vasta scala, fa le più ampie assicurazioni sull'impossibilità di tale evenienza, dice anzi che il metodo delle iniezioni endovenose è scevro degli inconvenienti che presentano gli altri mezzi di somministrazione, non essendosi mai avverato alcun fenomeno d'intossicazione.

Tutti convengono però, e BACCELLI prima degli altri, che tanto per la malaria, quanto per la siflide, devesi ricorrere alle iniezioni endovenose nei casi ribelli ad ogni altro trattamento terapeutico, e che devono esser praticate con tutte le scrupolose norme necessarie.

Oggi però i pareri dei medici sul conto delle iniezioni endovenose sono sensibilmente mutati. MAYET (3) dice che la introduzione dei medicamenti per la via venosa è infinitamente superiore come rapidità di azione alla via sottocutanea.

Egli sperimentò che la maggior parte degli alcaloidi non pro-

(1) LEWIN, *Berlin Klin. Woch.*, n. 45, 1894.

(2) *Wiener Medicin. Zeitung*, n. 52, 1894.

(3) MAYET, loc. cit.

duce, in diluzione conveniente, alterazioni sul sangue e consiglia di servirsi di questa pratica.

ULMANN in Germania (1894) ha espresso il voto che il metodo delle iniezioni endovenose venga utilizzato in tutte quelle malattie infettive, in cui, al pari della malaria, i parassiti circolano esclusivamente o prevalentemente nel sangue: pioemia, processi puerperali, infezioni settiche del sangue, tifo ricorrente, infezioni ematiche delle regioni tropicali.

Intanto LANGE, UKME e MADEZ lo sperimentarono nella tubercolosi, in cui il MADEZ ricorse alle iniezioni endovenose di emulsione di acido cinnamico con risultati ora più, ora meno favorevoli (1).

Nel gennaio 1895 nel riparto d'ifterico dell'ospedale maggiore di Novara si ebbe l'idea di praticare su diversi bambini l'anti-ifterico di BEHRING sotto forme di iniezioni miste sottocutanee ed endovenose, od endovenose semplici.

La tecnica usata fu la solita per le iniezioni endovenose che credo superfluo riferire. Non si ebbero mai inconvenienti, nè locali, nè generali.

Lo scopo fu di iniettare in media circa un terzo della dose per iniezioni sottocutanee, utilizzando così uno dei lati pratici del metodo endovenoso, l'economico, ciò che nel caso del siero antidifterico era allora da tenersi in serio conto.

Persuaso che in niun caso l'uso delle iniezioni endovenose sia tanto indicato quanto nelle emopatie, accolsi con piacere la proposta di sperimentare l'arsenico in alcune forme di anemia primaria e specialmente nelle forme più gravi come l'anemia perniciosa progressiva di BIERMER.

Nello stadio attuale delle ricerche etiologiche intorno all'anemia perniciosa progressiva, vi è chi la considera come una infezione sanguigna. BERNHEIM pubblicò nel 1878 il caso di un anemico, nel sangue del quale aveva rinvenuto dei micrococchi. FRANKENHAÜSE avrebbe trovato nel sangue il parassita specifico della malattia e le esperienze di PETRONE (2), che riprodusse in un coniglio la malattia, avrebbero dato molto valore a tale rapporto. Il *cercomonas globulus* vivrebbe nel sangue e sarebbe la causa della malattia.

(1) *Riforma medica*, vol. IV, 1894.

(2) PETRONE, *Sulla natura infettiva dell'anemia perniciosa* di BIERMER. *Lo Sperimentale*, 1884.

Il dott. VERDELLI in un suo lavoro (1) riferisce due casi osservati in questa stessa Clinica, due casi gravi di anemia seguiti da morte, in cui, coltivando in vita il sangue, riscontrò un microrganismo perfettamente identico a quello da lui trovato nei casi di leucemia e pseudoleucemia, ed in base all'analogia esistente tra queste forme tende ad ammettere l'identità etiologica tra queste gravi forme anemiche ed i casi di leucemia e pseudoleucemia da lui illustrati. Questi microrganismi sarebbero identici allo *stafilococcus piogenus aureus* ed *albus*.

Tutti questi reperti hanno però ancora bisogno di ulteriore conferma. Per la natura infettiva però depone il fatto che questa forma d'anemia è più frequente in alcuni luoghi che in altri.

Ammissa la natura infettiva della malattia l'analogia fra anemia perniciosa e malaria sussisterebbe per un analogo impiego del medicamento indicato.

Ma l'arsenico sta alla prima come il chinino alla seconda affezione? Molti tenderebbero invero a far dell'arsenico il rimedio esclusivo dell'anemia perniciosa: LAACHE, WURFRINGE, PETER (2), CONTI (3) ed altri depongono appunto in questo senso e le statistiche di PADLEIS (4) sono tali da far ritenere l'arsenico il rimedio specifico dell'anemia perniciosa progressiva. Altre statistiche però fanno cadere in gran parte questa credenza per cui la specificità dell'arsenico nell'anemia perniciosa progressiva non può ammettersi. È però fuor di dubbio il rimedio fino ad ora meglio indicato.

Le condizioni però che in questi casi estremi di anemia si creano sono più che sufficienti per consigliare l'impiego dell'arsenico per via endovenosa. L'assorbimento delle vie digestive è affievolito, il sottocutaneo pure molto rallentato, per cui non è a sperare che il rimedio possa arrivare in quantità sufficiente nel sangue che iniettandolo in circolo.

Siamo dunque in presenza di uno di quei casi estremi, di quei gravissimi stati morbosi per cui si raccomanda il metodo delle iniezioni endovenose cui appunto questo mezzo di somministrazione dei medicamenti pare riservato.

(1) VERDELLI, *Sulla etiol. della pseudoleucemia e della leucemia* (Studio istologico sperimentale). *Arch. it. di Clin. med.*, 1893.

(2) *Bulletin méd.*, 1892.

(3) CONTI, *Lo Sperimentale*, 1892.

(4) *The Lancet*, 15 novembre 1883.

Risolsi così di praticare *le iniezioni endovenose di preparati arsenicali*.

Giaceva in quest'epoca in Clinica un individuo profondamente anemico di cui la storia, l'obiettività, il reperto ematologico deponevano per una grave forma essenziale.

Speravo di poter praticare su questo ammalato le iniezioni endovenose, ma sgraziatamente perì prima che sufficienti esperimenti sugli animali mi autorizzassero a tentare questa prova con coscienza tranquilla.

Riferirò in seguito i risultati davvero interessanti di questi esperimenti sugli animali.

Iniziando queste ricerche mi lusingava la speranza di potere, mettendomi in migliori condizioni, studiare gli effetti di questo medicamento sul sangue, di svelarne il meccanismo di azione negli stati anemici, ed i risultati a cui sono pervenuto non hanno deluso tale mia speranza.

Mi lusingava anche la novità della prova. Per quanto mi consta dalla letteratura medica in proposito, *l'arsenico non fu mai iniettato nelle vene a scopo curativo*; le iniezioni endovenose furono invece largamente usate per istudiarne l'azione fisiologica e tossicologica (1).

Da qui la necessità di sperimentare sugli animali per rendermi sicuro della innocuità di tali iniezioni e per seguire i mutamenti che si andavano producendo sul sangue.

Tanto più che era con una certa esitanza che iniettavo l'arsenico in circolo preoccupato innanzi tutto dall'azione che il medicamento avrebbe potuto esercitare in diretto contatto col sangue. Mi erano note infatti le affermazioni di STIERLIN, che l'arsenico anche in dosi piccolissime esercita un'azione emolitica, ed in conformità di questo concetto non lo somministra nell'anemia perniciosa progressiva in cui l'organismo pare attendere dall'arsenico la principale risorsa.

La comune osservazione però dimostra che i preparati arsenicali sono più tollerati quando iniettati nelle vene che non somministrati per bocca: CANTANI infatti afferma (2) che l'azione delle dosi velenose si manifesta più presto se introdotte per la via digerente che non per la via endovenosa.

(1) *Arch. f. Phat. Anat. und Phys.*, pag. 398, 1889.

(2) CANTANI, *Tratt. di mat. med.*, vol. V.

L'azione dell'arsenico per via ipodermica ed a maggior ragione per via endovenosa è, sempre secondo quanto afferma il CANTANI, maggiore di quando il rimedio venga dato per bocca, perchè viene subito assorbito, va nel sangue senza passare per il fegato, il quale pare abbia una grande affinità per alcuni sali metallici, tra i quali sta l'arsenico.

In ogni modo siccome i suoi effetti tossici si esercitano sul fegato e sugli organi addominali adiacenti, è naturale che essi saranno maggiori quando il veleno sia dato per bocca che non quando venga distribuito a tutto l'organismo mediante il circolo.

HAMMOND afferma che per la via ipodermica sono tollerabili dosi di arsenico assai maggiori di quelle che si possono tollerare per la via dello stomaco. Come dose iniziale, inietto ipodermicamente 35 gocce di liquore del FOWLER senza avere inconvenienti, ed in caso in cui l'arsenico non era più tollerato per bocca, sottocutaneamente se ne potevano ancora crescere le dosi. Lo stesso HAMMOND nota però che con molta facilità col metodo ipodermico si hanno infiltrazioni nel cellulare e nota l'inconveniente del dolore piuttosto vivo che rende queste iniezioni mal tollerate.

Le iniezioni endovenose di arsenico a scopo curativo sarebbero dunque, sotto il duplice rispetto della tolleranza e della mancanza degli inconvenienti citati, il mezzo ideale di somministrazione del farmaco.

E mi par strano che non siano state fino ad ora tentate se WILLIAM OSLER, che riconosce all'arsenico un valore terapeutico grandissimo nella cura dell'anemia perniciosa progressiva, preoccupato da quei casi in cui non è tollerata dallo stomaco e dal vivo dolore e dalla facilità con cui dà ascessi se iniettati sotto la cute, ascessi che sono dolorosissimi (sicuramente dovuti a deficienza di asepsi) ed echimosi nel luogo dell'iniezione, propone la via rettale anzichè aprire al medicamento la via endovenosa.

Per praticare queste iniezioni endovenose feci cadere la scelta sul sale arseniato di soda ( $\text{As}_2\text{O}_3 \cdot \text{Na}_2\text{O} + 7\text{H}_2\text{O}$ ), giacchè presentando gli acidi arsenioso ed arsenico e i rispettivi sali un'azione ed un potere curativo pressochè analoghi (1), si raccomanda sugli altri per la migliore sua stabilità per essere facilmente solubile e di ben definita composizione.

(1) CANTANI, loc. cit.

Nella nostra Clinica dove da anni si usa ipodermicamente ha dato risultati buonissimi.

Come *agisca l'arsenico nell'anemia* è tuttora incerto. I più fanno dell'arsenico come del ferro un rimedio costituente dell'organismo, ne fanno un coadiuvante della cura marziale, ammettono quindi un'azione indiretta sul sangue. Gli attribuiscono i buoni effetti sull'aumento della nutrizione, il risveglio dell'appetito, l'ingrassamento, la freschezza dell'aspetto, la maggior resistenza alle fatiche senza per questo riconoscerli un'azione speciale sulla vita del sangue.

Vi fu anzi chi fece dell'arsenico usato in piccole dosi (terapeutiche) un farmaco capace di diminuire il numero dei globuli rossi. Ma MILLET nella sua celebre monografia sull'azione fisiologica e terapeutica dell'arsenico combatte valorosamente questo errore affermando che l'impoverimento del sangue poteva riscontrarsi solo negli individui resi cachettici per l'abuso del farmaco, inopportunità dell'impiego ed uso troppo prolungato degli arsenicali, ma allorchè questi attivano la nutrizione, come diffatti avviene, diventano degli agenti plastici indiretti che combattono l'anemia favorendo per conseguenza la formazione dei globuli sanguigni.

CUTLER o BRADFORD (1) osservarono in seguito all'azione dell'arsenico aumento di globuli rossi nel sano, e negli anemici aumento prima di globuli rossi e bianchi, seguito poi da una diminuzione delle due specie di globuli.

DELPEUCH (2), che ha trattato ampiamente questa questione, afferma che i globuli rossi e bianchi non sono modificati dalla medicazione arsenicale.

HAYEM (3), propenso a ritenere il ferro il rimedio specifico delle anemie, appoggia senz'altro questo suo concetto sulle conclusioni di DELPEUCH.

DUJARDIN-BEAUMETZ (4), partendo dal fatto che l'arsenico può sovente sostituire efficacemente i marziali nella cura delle anemie, ritiene che possa avere un'azione speciale sulla vita del sangue, ed analogamente a ciò che pensa pel ferro, gli attribuisce il potere di ricostituente globulare.

(1) *The American Journal of med. sc.*, 1879.

(2) DELPEUCH, *De l'action de l'arsenic sur le sang. Thèse de Paris*, 1880.

(3) HAYEM, loc. cit.

(4) DUJARDIN-BEAUMETZ, loc. cit.

STOCKMANN (1) in base ad osservazioni cliniche afferma che l'arsenico non produce aumento di globuli rossi, nè vale ad accrescerne il contenuto in emoglobina.

FENOGLIO (2) invece fa dell'arsenico un ricostituente emoglobinico.

MACKENZIE emise l'opinione che l'arsenico giova nell'anemia perchè diminuisce la distruzione del sangue e da ciò sarebbe devoluta la sua azione specialmente favorevole nell'anemia perniciosa progressiva.

COPEMANN crede diminuisca la vulnerabilità degli eritrociti e forse attegui la proprietà emolitica del fegato. Nessuno però degli osservatori ricordati assegna all'arsenico ed al ferro una parte distinta nel lavoro ricostituente del sangue.

Più volte il prof. RIVA nelle sue lezioni ha espresso questo concetto: che all'arsenico spetti il compito di aumentare il numero dei globuli rossi ed al ferro quello di colorirli, e le esperienze ed osservazioni da me praticate hanno dato a tale concetto, puramente teoretico e clinico, l'appoggio sperimentale.

WILLCOCH (3) esprime l'idea che l'arsenico giova specialmente a quei malati in cui il potere formativo dei globuli è affievolito, il ferro invece specialmente in quei casi in cui essendo i globuli rossi prodotti in quantità anche normale restano imperfettamente colorati.

SOULIER (4) raccomanda l'associazione del ferro e dell'arsenico nella cura delle anemie, spettando secondo lui a quest'ultimo medicamento di aumentare il numero dei globuli rossi ed al ferro di aumentare il tasso in emoglobina.

Di questo fatto l'osservazione clinica ci dà continuamente la prova. Nelle forme gravi di anemia, prendo per tipo la forma essenziale, l'anemia perniciosa progressiva, ove a lato di una abnorme distruzione di globuli langue il processo emogenetico, l'esperienza ha dimostrato che l'arsenico esercita una parte curativa principale. Le osservazioni dei clinici abbondano a questo proposito.

Nella clorosi invece, in cui l'alterazione del sangue consiste

(1) STOCKMANN, *Brit. medic. Journal*, 1893.

(2) FENOGLIO, *Wien. Med.*, 1883.

(3) *The Practitioner*.

(4) SOULIER, *Therapeutique*, vol. I.

più in una incompleta evoluzione di globuli che in una scarsa produzione dei medesimi, la maggior parte ammettono l'efficacia dei marziali, quantunque ne sia molto oscuro il meccanismo.

Bisogna però convenire che quantunque teoreticamente si dia valore all'azione distinta dell'arsenico e del ferro nella cura delle anemie, nessuno v'è che traduca nella pratica questo concetto teorico e ferro ed arsenico vengono dai più indifferentemente raccomandati nella cura delle anemie.

L'esame del sangue ha oggi acquistato nelle anemie un'importanza straordinaria, e la clinica possiede strumenti che sono comodissimi e che se non danno risultati completamente perfetti, l'errore è tale da potersi agevolmente trascurare.

Sotto il punto di vista della diagnosi e della cura delle anemie interessa conoscere il numero degli eritrociti (esame quantitativo), esame che sarebbe monco se non vi fosse associato quello della morfologia del globulo (esame qualitativo) non che quello della emoglobina (valore emoglobinico) che dei globuli rappresenta il vero principio attivo. L'importanza di tale determinazione è grandissima come si rileva dall'attività fisiologica della emoglobina.

Allo stato normale, la quantità di emoglobina è sensibilmente proporzionale al numero degli eritrociti, vale a dire questi contengono in media la stessa proporzione di materia colorante. Questo fatto cessa di avverarsi in un gran numero di stati morbosi ed *in particolare nelle anemie*.

La determinazione dell'emoglobina è uno dei punti più importanti dell'esame del sangue. HAYEM lo considera come il complemento indispensabile della enumerazione dei globuli e della determinazione delle alterazioni morfologiche di questi elementi.

Considerando 100 la quantità normale di emoglobina (1 mm di sangue, questo rappresenta la sua ricchezza globulare ( $R$ ) allo stato normale, la quale può, per condizioni di anemia, raggiungere i  $\frac{4}{5}$ , i  $\frac{3}{5}$ , i  $\frac{2}{5}$  della quantità normale, vale a dire il potere colorante espresso in globuli normalmente funzionanti essere uguale a 4,000,000, 3,000,000, 2,000,000, ecc.

Combinando la cromometria alla citometria (numero reale degli eritrociti ( $N$ ), si può fissare il valore in emoglobina di ciascun globulo, vale a dire il suo valore globulare ( $G$ ). La determinazione di questo valore globulare è importante perchè ci preme di conoscere appunto quanti globuli sani funzionanti esistano.

Se incontriamo delle alterazioni in cui diminuisce più la emoglobina che la cifra delle emazie, il valore di ciascun globulo in emoglobina diventa inferiore alla norma, vale a dire all'unità e  $G = 0,80-0,50-0,40$ , ecc.

Altre volte, come ad es. nella così detta anemia perniciosa progressiva, la cifra delle emazie si abbassa più della quantità di emoglobina ed allora ( $G$ ) tende a diventare superiore al normale. Questo rapporto può permetterci la diagnosi, ed anche per la prognosi ha interesse: a ricchezza globulare uguale, la prognosi sarà tanto meno grave quanto più debole sarà il valore in emoglobina (HAYEM).

Per la garanzia che possono dare i risultati delle mie esperienze, credo conveniente notare che nelle ricerche ematologiche ho messo la cura più scrupolosa annullando indistintamente tutti quegli esami che, per una non perfetta concordanza dei singoli risultati ottenuti, non mi dessero garanzia sufficiente sulle condizioni del liquido sanguigno.

Già l'esperienza del personale di questa clinica aveva dimostrato come alla differenza fra due esami molto prossimi sullo stesso individuo di circa 100,000 globuli non dovesse darsi un valore assoluto, perchè poteva imputarsi al modo con cui è dato praticare gli esami con gli strumenti che si posseggono e alle modalità con cui fluisce il sangue dalla puntura praticata, all'influenza del peso specifico e della composizione chimica del liquido di miscela.

Confermano pienamente questo modo di vedere sia come concetto che relativamente al quantitativo di errore, i recenti studi fatti al proposito da POGGI (1) per consiglio del prof. MURRI. Egli afferma appunto in base a numerose osservazioni comparative che « un errore che può anche essere trascurato in una numerazione, è quello che non supera i 100,000 globuli ». Ma ripetiamo che tali esami per aver valore devono esser presi in complesso e non in dettaglio.

Credo opportuno notare che per gli esami ematologici mi servii del citometro THOMA-ZEISS e dell'emometro FLUJCH.

(1) Poggi, *Sul valore clinico della numerazione dei globuli. Il Policlinico*, 15 maggio 1895, pag. 257.

RICERCHE SPERIMENTALI.

Riferisco i risultati ottenuti colle mie esperienze sulle *iniezioni endovenose di arseniato di soda*.

Preparai con tutte le norme antisettiche necessarie una soluzione di gr. 0,01 di arseniato in gr. 10 di soluzione fisiologica di Na Cl così da potere iniettare la sostanza attiva in decimi di milligrammo.

ESPERIENZA 1.<sup>a</sup>.

Con una prima esperienza sul coniglio mi ero proposto di vedere se l'iniezione endovenosa di arseniato di soda fosse tollerata, a quali fenomeni desse luogo, e crescendo le dosi, quale fosse la tolleranza dell'animale a dosi non più medicamentose, ma tossiche, badando agli effetti del medicamento sullo stato del sangue.

Riporto qui una tavola riassuntiva degli effetti ottenuti. (Vedi Tav. Esper. 1.<sup>a</sup> a pag. 16).

Da questa prima osservazione rilevo diversi fatti importanti: innanzi tutto quello generico dell'*innocuità delle iniezioni endovenose di arseniato di soda* e della tolleranza veramente grande che gli animali iniettati per questa via mostrano per tale preparazione arsenicale.

Nel mio coniglio infatti non solo raggiunsi il *maximum* della dose medicamentosa che essendo per l'uomo di un peso medio di chilogr. 65 = gr. 0,02 (CANTANI, *Materia medica*) in un animale di peso circa 40 volte minore corrisponderebbe a mmgr. 0,5, non solo, dico, raggiunsi questa dose massima, ma la sorpassai, così da iniettare mmgr. 3 di medicamento (dose che corrisponderebbe nell'uomo a gr. 0,12) senza che insorgessero segni d'intolleranza.

Potevo quindi passare fidente all'applicazione d'un tal mezzo nell'uomo, volendo qui non che sorpassare, neppure raggiungere il massimo della dose medicamentosa.

E quantunque sappia che il criterio del peso sia un dato insufficiente per regolare la posologia, dovendosi tenere in conto le particolari idiosincrasie che i differenti animali possono presentare, io mi era messo entro confini troppo vasti per doverne tenere conto scrupoloso.

Altro fatto, e che mi colpì in particolar modo, fu la maniera.

*Iniezioni endovenose di As O<sub>4</sub> Na<sub>2</sub> H + 7 H<sub>2</sub>O = Esperienza 1.<sup>a</sup> (Consiglio).*

PESO	DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE				OSSERVAZIONI
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza globulare	Valore globulare	
1500	Dicembre 1894						
	15		4,000,000	68	3,400,000	0,85	La iniezione non diede luogo ad alcun fenomeno, nè all'atto, nè nelle ore successive.
	16	1 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	17	2 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,4 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	18	3 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,6 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
1520	20		5,843,181	56	2,800,000	0,47	Il coniglio anche per le successive iniezioni non presenta nulla che indichi l'intolleranza del medicamento.
	21	4 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 1,5 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	5,818,750				
	22	5 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 2 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	23		5,666,660	47	2,350,000	0,41	L'animale si mantiene vispo, mangia, nè dà, ad onta delle dosi relativamente alte di arsenico introdotto, segni d'intolleranza.
1530	24	6 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 3 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> O + 7 H <sub>2</sub> O.	6,112,500	40	2,000,000	0,32	Cominciansi ad avere segni d'intolleranza rilevati dalla scioltezza dell'alvo, dal consumo diminuito degli alimenti, ecc.
	25	7 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 3 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> O + 7 H <sub>2</sub> O.	3,525,000	42	2,100,000	0,59	Si sospendono le iniezioni, l'animale in breve riacquista le sue condizioni normali.
	26						È utilizzato per altra esperienza in Gabinetto.

di comportarsi del sangue. Non solo non si ebbe una diminuzione degli eritrociti, ma anzi costantemente un *aumento progressivo di eritrociti e diminuzione del tasso in emoglobina*. Osservazione questa molto importante e che ha ricevuto la conferma dalle successive esperienze.

Altra osservazione degna di nota è che le condizioni dell'animale si resero più vantaggiose, e si notò un aumento di peso del corpo.

L'ultimo esame del sangue (25 dicembre) dimostrò una considerevole diminuzione di globuli, il numero degli eritrociti era disceso di circa la metà, nel mentre vennero in scena dei segni d'intolleranza da parte dell'animale. Fatti tutti che sono senza dubbio da riferirsi alla dose tossica impiegata.

Ho già detto che A. MULLET riferisce l'azione emolitica nell'arsenico a dosi esagerate.

Nel mio coniglio avevo già iniettato (in 6 iniezioni) la dose complessiva di gr. 0,017 senza che il sangue desse segno d'impoverimento.

#### ESPERIENZA 2.<sup>a</sup>

In una 2.<sup>a</sup> esperienza mi proposi di non oltrepassare il massimo della dose giornaliera medicamentosa. Non oltrepassai infatti i mmgr. 0,4.

Anche in questo caso il reperto ematologico ha dimostrato che sotto le iniezioni arsenicali si ha *diminuzione di emoglobina ed aumento di eritrociti*. L'aumento che si ottiene in questo caso non è rilevante; del resto ciò è spiegato dal fatto che già al principio del trattamento arsenicale si ha un normale quantitativo di eritrociti (6,0,0,000). Il fatto che può rilevarsi da questa esperienza è che l'arsenico non si mostrò nocivo e che non vi fu deglobulizzazione. (Vedi Tav. Esper. 2.<sup>a</sup> a pag. 18).

Come risulta dalla tavola annessa il coniglio fu trovato morto. Bisogna ora vedere se tale avvenimento sia imputabile alle iniezioni fatte o dipendente da qualsiasi altra causa. Egli è per ciò che venne praticata una rigorosa necropsopia seguita dall'esame istologico dei visceri.

All'esame necroscopico o macroscopico non si nota che congestione del fegato, dei reni, della mucosa gastrica e specialmente intestinale. Nulla al cuore.

BINZ e SCHULTZ videro che iniettando sotto la cute una soluzione di acido arsenioso non si producevano fatti di azione irritante locale, ma se la morte dell'animale non era rapidissima, si potevano già riscontrare al termine di poche ore un'intensa

*Iniezioni endovenose di  $A_5 O_4 Na_2 O + 7 H_2 O =$  Esperienza 2.<sup>a</sup> (Coniglio).*

PESO	DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE				OSSERVAZIONI
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza globulare	Valore globulare	
1400	Dicembre 1894 31		6,602,777	85 %	4,250,000	0,64	La iniezione non diede luogo ad alcun fenomeno dopo l'esperienza.  Nessun fatto nuovo. L'animale ha borborighmi, diarrea.  Il coniglio vien trovato morto.  (Segue il reperto necroscopico).
	Gennaio 1895 1	1 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,1 di $A_5 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	7,200,000	55 %	2,750,000	0,38	
	3	2 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $A_5 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	6,400,000	60 %	3,000,000	0,46	
	5	3 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2.	7,000,000	62 %	3,100,000	0,44	
	6	4 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,3.	6,500,000	62 %	3,100,000	0,45	
	7	5 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,4.					
	9	6 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,4.					
	10	7 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,4.					
	12						

infiammazione dello stomaco e del duodeno, per cui può dirsi che gli effetti irritativi non si producono che tardivamente sul posto o si producono a distanza.

Ciò sembra indicare che le qualità irritanti il sale iniettato le assuma solo nell'organismo. Si sa che l'acido arsenioso e l'acido arsenico sono degli agenti di ossidazione, e che i prodotti di loro riduzione sono facilmente ossigenati di nuovo.

Per esempio l'acido arsenico si trasforma in acido arsenioso al contatto di un gran numero di tessuti e di principii organici freschi, e che al contrario l'acido arsenioso si trasforma in acido arsenico per digestione a 38° con del tessuto pancreatico fresco o delle foglie di lattuga che danno, com'è noto, in modo manifesto, la reazione dell'ossigeno indicato da SCHOENLEIN.

È probabile che nell'economia l'acido arsenico subisca una serie di ossidazioni e riduzioni successive al contatto dei tessuti dove la nutrizione è attivissima. L'azione tossica predomina in certi punti: apparecchio ghiandolare dell'intestino, tessuto nervoso, e ciò sta in rapporto coll'attività dei ricambi nutritivi che favoriscono in questi punti speciali la liberazione e la fissazione dell'ossigeno.

Nel nostro caso però la congestione del ventricolo e dell'intestino non è probabile dipenda dall'azione tossica dell'arsenico stante la piccolezza delle dosi somministrate. Il reperto istologico sembra appoggiare quest'opinione.

*Esame microscopico dei visceri* (1). — Non ho riscontrato traccia di degenerazione grassa nei visceri. L'alterazione riscontrata nel coniglio in parola si riduce ad una congestione fortissima del fegato e ad un'alterazione a chiazze diffuse intersecate da tratti di tessuto epatico sano, caratterizzate da focolai di necrosi da coagulazione occupante molti lobuli, in mezzo alla quale non discerneasi più che qualche tubo biliare non ancora completamente necrosato, ma però in via di evidente alterazione. In alcuni punti la necrosi non era così avanzata e notavasi in prevalenza una degenerazione vacuolare del nucleo con rigonfiamento torbido del protoplasma cellulare che si iniziava in prossimità dei vasi portali e talora mancava, talora era meno accentuata in prossimità delle vene sovraepatiche. Non riscontrossi alcuna alterazione delle pareti dei vasi.

(1) I pezzi (fegato, reni, milza) vennero tagliati, per congelazione, colorati con carminio-litio ed ematosilina DELAFIELD.

Manca la degenerazione dei visceri specialmente del fegato che è data come caratteristica degli avvelenamenti acuti da acido arsenico; sta però il fatto che non si è trovata altra lesione capace di spiegare la morte.

Riassumo nelle due tabelle che seguono i risultati di una terza e quarta esperienza. (Vedi a pag. 21, 22).

All'autopsia del coniglio morto nella quarta esperienza non si trovò nulla di particolare al cuore, polmoni, stomaco, milza. Sul colon trasverso si trovò una placca biancastra, che si vedeva osservandola dal lato peritoneale, ma che non interessava a tutto spessore la sierosa. I reni un poco congesti, il fegato pure, nel fegato notansi numerosi blocchi biancastri, sia nella superficie che nell'interno del parenchima, a contorni irregolari, a contenuto facilmente enucleabile (probabilmente coccidi), più una piccola cisti, che si direbbe da cisticerco.

Qua e là, nelle aree necrosate, scorgevasi una modica infiltrazione linfoidea, talora composta di cellule ben conservate, per lo più in via di degenerazione. I vasi intralobulari spesso ripieni d'una gran quantità di globuli rossi. Il connettivo periportale non presentava alcuna infiltrazione di cellule embrionali. Essendo i pezzi conservati in liquido di MÜLLER, non si potè fare la ricerca per i microrganismi. I reni e la milza non lasciarono scorgere alterazioni apprezzabili.

Anche in questo caso, come per quello della osservazione 2<sup>a</sup>, non si può asserire che la morte sia stata dipendente dall'uso dell'arsenico.

#### ESPERIENZA 5<sup>a</sup>.

In una 5<sup>a</sup> esperienza mi proposi di sottoporre l'animale a periodi di iniezioni endovenose di arseniato di soda alternati da periodi di sosta, per vedere come si comportasse il liquido sanguigno, e se i mutamenti portati dal trattamento arsenicale permanessero anche col cessare delle iniezioni o fossero invece transitorii.

Ecco la tavola illustrativa di questa serie di esperienze. (Vedi Tav. Esper. 5.<sup>a</sup> a pag. 24, 25).

Iniezioni endovenose di  $As_2O_3$   $Na_2H + 7H_2O$  = Esperienza 3.<sup>a</sup> (Contiglio).

PESO	DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE				OSSERVAZIONI
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza globulare	Valore globulare	
2000	Gennaio 1895						
	14	1 <sup>a</sup> iniez. mmgr. 0,001 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .	5,200,000	70 %	2,500,000	0,77	In questa 3 <sup>a</sup> esperienza si ottiene una nuova conferma del modo di agire dell'arsenico sul sangue. Gli eritrociti segnano aumento nel mentre che l'emoglobina si abbassa e così pure il valore globulare.
2005	15	2 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,1 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .					
	16	3 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,1 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .	6,216,000	60 %	3,000,000	0,48	
2015	17	4 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .					
	18	5 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .	6,800,000	55 %	2,750,000	0,44	Si usano sempre dosi molto basse e l'animale non diede mai il benché minimo segno d'intolleranza.
2030	19	6 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .					
	20	7 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .	6,920,000	50 %	2,500,000	0,26	Si conservò vispo costantemente; consumò sempre con voracità gli alimenti; crebbe circa 20 grammi di peso.
2030	21	8 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,15 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7H_2O$ .					
	22		7,000,000	45 %	2,250,000	0,32	

*Iniezioni endovenose di  $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O =$  Esperienza 4.<sup>a</sup> (Coniglio).*

PESO	DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE				OSSERVAZIONI
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza globulare	Valore globulare	
2400	Gennaio 1885 22	1 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	5,000,000	52 %	2,600,000	0,52	Durante questo periodo di esperienza le condizioni dell'animale si mantennero ottime. Nessun segno che le iniezioni fossero mal tollerate.  L'esame del sangue confermò le conclusioni ricavate dalle esperienze precedenti.  L'animale crebbe di peso sotto il trattamento arsenicale.
	23	2 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .					
2400	24	3 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	5,620,000	47 %	2,350,000	0,41	
	25	4 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,3 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .					
	26	5 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,3 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	5,800,000	41 %	2,050,000	0,35	
	27	6 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,3 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .					
2415	28	7 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,4 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	6,000,000	42 %	2,100,000	0,35	
	29	8 <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,4 di $A_3 O_4 Na_2 H + 7 H_2 O$ .	5,920,000	40 %	2,000,000	0,33	
	30						Il coniglio fu trovato morto.

Pel fatto costante che gli eritrociti discendono, sospeso che sia il trattamento, al numero che avevamo prima delle iniezioni arsenicali, si potrebbe pensare che l'effetto che s'ottiene è del tutto transitorio; io non sono in ogni modo autorizzato di venire a questa conclusione dopo una sola osservazione, del resto stimo opportuno far notare che nelle condizioni speciali di questa mia esperienza siamo in presenza d'un animale che, se non è in floride condizioni (il tasso emoglobinico infatti è in media poco superiore al 50 per 100), pure non è anemizzato, quindi quell'iperfunzionalità, che, per così dire, si determina sugli organi emopoietici, cessa col cessare dello stimolo, si potrebbe dire che gli organi emopoietici non sono passibili di stabili modificazioni perchè sono normali, il che invece logicamente può presupporre per un sistema emopoietico alterato, e su cui l'arsenico possa portare un'utile modificazione e migliorarne stabilmente la funzionalità.

Tutte queste esperienze furono praticate su conigli non artificialmente anemizzati, ma in realtà un poco anemici: la qualità degli alimenti, le condizioni di vita, la rigidità della stagione, debbono senza dubbio aver influito su quegli organismi; non si trova infatti, eccetto un caso, l'emoglobina superiore al 70 per 100, nel maggior numero dei casi molto inferiore ed il numero dei globuli rossi raramente superiore a 5,000,000, ciò che nei conigli rappresenta una cifra inferiore alla norma.

#### OSSERVAZIONI CLINICHE.

Edotto da numerose esperienze sugli animali, non solo della innocuità delle iniezioni di piccolissime dosi di arseniato di soda, ma dei benefici effetti delle medesime sulla vita del sangue, portai le mie osservazioni nel campo clinico più che colla certezza di non nuocere, colla speranza di giovare agli ammalati.

Sarebbe stato davvero desiderabile, per i vantaggi che ne sarebbero potuto derivare al paziente, di praticare queste osservazioni su un'anemia perniciosa progressiva, ma fortunatamente questi casi non si trovano con tanta frequenza come i gradi più lievi d'anemia.

Esisteva infatti in Clinica una giovinetta clorotica, un caso lieve di clorosi, ma ribelle ai trattamenti praticati fino dalla sua entrata.

Iniezioni endovenose di  $As_2O_3$   $Na_2H + 7 H_2O =$  Esperienza 5.<sup>a</sup> (Consiglio).

PESO	DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE				OSSERVAZIONI	
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza globulare	Valore globulare		
2200	Febbraio 1895							
	6			4,920,600	52 %	2,600,000	0,52	<p>Nota prima di tutto che anche in questo caso non s'ebbe mai alcun disturbo dalla cura endovenosa arsenicale.</p> <p>All'esame ematologico si vide, che mentre sotto le iniezioni endovenose, concordemente a quanto avvenne nelle precedenti osservazioni, il numero degli eritrociti aumentò (di circa 1,000,000 dopo 8 iniez.) l'emoglobina segnò 12 % di meno.</p> <p>Dopo circa 7 giorni di sosta, l'esame del sangue rilevò che gli eritrociti discesero alla stessa cifra che toccavano prima che si sperimentasse sull'animale e l'emoglobina in fase ascendente.</p> <p><b>Riprese le iniezioni, i globuli ritornano</b></p> <p>In un secondo periodo di sosta gli eritrociti riprendono presso a poco la cifra normale, l'emoglobina invece, contrariamente a quanto successe nel periodo precedente, discende da 38 a 30 %.</p> <p>Sotto l'ultimo periodo di iniezioni l'emoglobina, invece di diminuire, andò aumentando da 20 a 35 %, i globuli, però, pure aumentarono, anzi l'aumento da questi segnato, fu maggiore di quello dell'emoglobina, tanto che il valore globulare andò anche in questo caso, quantunque in proporzioni minori che negli altri, diminuendo.</p> <p>Concorde quindi è anche questa 5.<sup>a</sup> osservazione nel dimostrare aumento di globuli e diminuzione del loro valore in emoglobina.</p>
	7	1. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,1 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,200,000	50 %	2,500,000	0,48	
	8	2. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,15 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	9	3. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	10	4. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	11	5. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,935,210	40 %	2,000,000	0,33	
	12	6. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	13	7. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	14	8. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,900,000	40 %	2,000,000	0,33	
	21	1. <sup>o</sup> periodo di sospensione della cura.		4,900,000	47 %	2,350,000	0,47	
	22	2. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,15 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	23	3. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	24	4. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,25 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
25	5. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,25 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,300,000	42 %	2,100,000	0,39		
26	6. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,25 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .							
27	7. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .							
28	8. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,500,000	38 %	1,900,000	0,34		
2225	Marzo 1895							
	7	9. <sup>o</sup> periodo di sospensione della cura.						
	8	10. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		4,887,500	30 %	1,500,000	0,32	
	9	11. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		4,950,000	30 %	1,500,000		
	10	12. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,25 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,300,000	35 %	1,700,000	0,28	
	11	13. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,25 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						
	12	14. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,25 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .		5,670,000	35 %	1,500,000	0,26	
	13	15. <sup>a</sup> iniez. endov. mmgr. 0,2 di $As_2O_3$ $Na_2H + 7 H_2O$ .						

Il prof. RIVA ordinò di applicare il metodo su quella malata, ed egli stesso praticò la prima iniezione.

Riferirò questo insieme con un altro caso, ma molto più grave; di clorosi successivamente trattato nello stesso modo, due storie davvero interessantissime perchè ci fanno vedere un « *accordo perfetto, consolante, tra condizione clinica, sussidio terapeutico e ricerca di gabinetto* ».

Noi infatti traevamo dal reperto ematologico forse più che dalle manifestazioni cliniche l'indicazione a somministrare ora l'arsenico ed ora il ferro, ed in conformità colla somministrazione i fatti relativi al malato miglioravano, e l'esame del sangue dava la riprova del successo ottenuto e forniva l'indicazione alla terapia successiva.

Ecco i casi.

OSSERVAZIONE 1<sup>a</sup>. — Clinica medica generale. — Sala donne — Letto N. 6 — Storia N. 50.

Adalgisa V., 14, contadina di Vigatto. Degenza dal 30 gennaio al 10 marzo. Nulla di notevole nel gentilizio.

Una sorella soffrì lo scorso anno, al dire della paziente, di anemia, di cui ora è perfettamente guarita. Non è ancora mestruada.

Le presente malattia si iniziò nel luglio 1894 con cefalea, inappetenza, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti, dolentezza anche spontanea delle tibie, senso di spossatezza e d'incapacità di attendere ai propri lavori, cambiamento di carattere che da allegro s'era fatto melanconico e facilmente eccitabile. In seguito a cure opportune i detti fatti si dissiparono completamente ed ebbe alcuni mesi di benessere.

Verso la fine dello scorso dicembre, oltre che l'esagerarsi del colorito pallido, che non l'aveva mai abbandonata, fu presa da vertigini piuttosto forti e frequenti, inappetenza, cardiopalneo e dispnea, dolentezza alle tibie ed ai femori, fatti che in breve acquistarono tale grado d'intensità da consigliare i parenti a ricoverarla in questa clinica.

Esame obiettivo: fisionomia stanca, faccia pallida, mucose pallide, cute del restante del corpo pure pallida.

Sui vasi venosi del collo, marcato rumore di trottola. Al cuore: rumore di soffio dolce, prolungato che segue il 1° tono e si prolunga nella piccola pausa occupandola in piccola parte.

Esame delle feci negativo, per ciò che riguarda la presenza di elminti. Urine notevolmente scolorite.

Esame del sangue: Il sangue che esce dalla puntura appare scolorito e fluido. All'esame microscopico, senza alcun trattamento, si rilevano rari i micro ed i macrociti, rarissimi i poichilociti. Leucociti per numero normali.

Emogloblina . . . . .	28 per 100 Fh.
Eritrociti . . . . .	4,950,000.

Osservazione 1.<sup>a</sup> — *Adalgisa V., 14, Contadina. — Vigatto*

PESO	DATA	CURA	ESAME DEL SANGUE				DIARIO
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza globulare	Valore globulare	
38,000	Febbraio 1895						
	13		4,470,000	32 % Fh	1,600,000	0,55	<p>Nessun disturbo, nè all'atto della iniezione, nè successivamente a questa. Come per questa prima si tenga riputato per le successive.</p> <p>L'appetito ritorna, non disturbi post-digestivi. La paziente afferma di sentirsi in complesso assai migliorata. Sta molto bene alzata senza avvertire gli abituali disturbi.</p> <p>La paziente continua a migliorare; si nota però, specialmente quando è alzata, che il pallore della cute e delle mucose persiste.</p> <p>Non ebbe che lieve cefalea, non cardiopalma, nè senso di stanchezza; la dolentezza delle ossa alla palpazione è minore.</p> <p>La paziente sotto la cura marziale si può dire addirittura riorrisce; il color roseo in breve si sostituisce al pallore; non ha più alcun disturbo.</p>
	14	1. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	4,500,000	32 % Fh	1,850,000	0,41	
	15	2. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	4,605,000	32 % Fh	1,600,000	0,36	
	16	3. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	4,681,500	32 % Fh	1,600,000	0,30	
	17	4. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	4,900,000	20 % Fh	1,000,000	0,24	
39,700	18	5. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	19	6. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	20	7. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	22	8. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
	23	9. <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.					
38,800	24	Pillole Bland-Riva, da 3 a 30 al giorno.	4,941,500	45 % Fh	2,750,000	0,65	
39,800	Marzo 1895						
	3		4,933,000	55 % Fh		0,56	
	10						

OSSERVAZIONE 2<sup>a</sup>. — Clinica medica generale. — Sala donne. — Letto N. 3. — Storia N. 58.

Oriole P., 18, contadina di Mezzani Inferiore. Degenza in Clinica dal 21 febbraio al 6 aprile 1895.

Nulla di notevole nel gentilizio, la madre della paziente è ora profondamente anemica per copiose emorragie che precedettero ed accompagnarono un recente aborto, è del resto sana ed atta a pesanti lavori.

La paziente accusa da circa 4 anni i disturbi per cui ricovera in questa clinica, disturbi che variarono molto d'intensità e che le lasciarono periodi di benessere quasi completo.

Questi si iniziarono generalmente verso il maggio e terminarono al finire della buona stagione.

I primi disturbi ebbero principio al comparire delle prime mestruazioni che presentavano infatti la massima regolarità riguardo alla quantità, qualità, epoca di comparsa e durata; fu per molti periodi anche amenorroica.

All'ingresso le condizioni della paziente sono decisamente gravi. Accenna prostrazione di forze, dolenza alle ossa degli arti inferiori, cefalea quasi continua e dolori fortissimi all'epigastrio, inappetenza, frequenti lipotimie, vertigini, penosissimo ronzio agli orecchi.

Esame obbiettivo: Intenso pallore delle mucose visibili e della cute che presenta tendenza al verdastro, volto subtumido, edemi alle estremità.

Collo: manifesto impulso lungo i grossi vasi, toni carotidei soffianti, manifesto rumore di trottola sui vasi venosi.

Cuore: soffio dolce al 1° tempo alla punta, che aumenta di intensità portandosi verso il focolo delle sigmoides polmonari.

Esame del torace e dell'addome negativo. Aree viscerali nei limiti normali.

Esame delle feci negativo per la presenza di elminti.

Urine notevolmente scolorite.

Esame del sangue: Il sangue che esce dalla puntura è pallidissimo e scorrevolissimo. All'esame diretto al microscopio i globuli rossi si presentano in generale di forma irregolare, poco colorati, presentano in qualche punto qualche forma di poichilocitosi, del resto hanno spiccata tendenza a disporsi in pila. Nei globuli bianchi si nota il maggior numero di linfociti piccoli.

Emoglobina . . . . .	18 per 100
Eritrociti . . . . .	2,166,650
Leucociti . . . . .	14,510
Rapporto tra leucociti ed eritrociti . . . . .	1,149

(Vedi Tav. Osserv. 2.a a pag. 30, 31).

I tre elementi considerati (Osservazione 2<sup>a</sup>) — Cura — Esame del sangue — Condizioni cliniche — mostrano un accordo davvero meraviglioso.

All'ingresso la malata è in condizioni gravissime, profondamente pallida e per di più anasarcatica. Sotto le prime iniezioni

endovenose le condizioni notevolmente migliorano, scompaiono gli edemi, la fisonomia si fa più aperta, le condizioni psichiche più vivaci.

Conformemente a ciò, l'esame ematologico riferisce un aumento progressivo di globuli rossi, la sostanza colorante va però diminuendo. Ed arrivati ad un certo numero di iniezioni, tuttochè il numero dei globuli rossi abbia subito un aumento per mmc. di quasi un milione, le condizioni della paziente peggiorano, i fenomeni anemici si accentuano, compaiono lievi lipotimie, talchè il prof. RIVA fa sospendere le iniezioni e sottoporre la malata alla cura marziale. Era forse in contraddizione colle condizioni cliniche l'esame ematologico? Tutt'altro.

L'esame del 15 marzo ci fa vedere un aumento di globuli, ci dimostra una ricchezza globulare diminuita ed un valore globulare abbassato di circa 0,15, per cui se si erano, colle nostre iniezioni, formati dei globuli, il rapporto dei globuli funzionanti era in realtà diminuito.

Era in quell'aggravamento dei sintomi, mi si permetta la frase del resto appropriata, il bisogno di emoglobina che sentirono quei globuli terapeuticamente prodotti, vale a dire il bisogno di ferro.

Infatti, sotto l'uso delle pillole Bland-Riva, vediamo il valore globulare salire in breve da 0,25 a 0,60 e le condizioni della paziente concordemente migliorare.

Gradatamente si arriva a somministrare fin 15 pillole al giorno, ma la paziente, non ostante le alte dosi, non avverte più quei benefici della cura di ferro che si erano mostrati all'inizio.

Essendo il tasso emoglobonico piuttosto elevato ed il numero dei globuli stazionario, si ritorna a stimolare l'attività produttiva degli eritrociti colle iniezioni endovenose di arsenico.

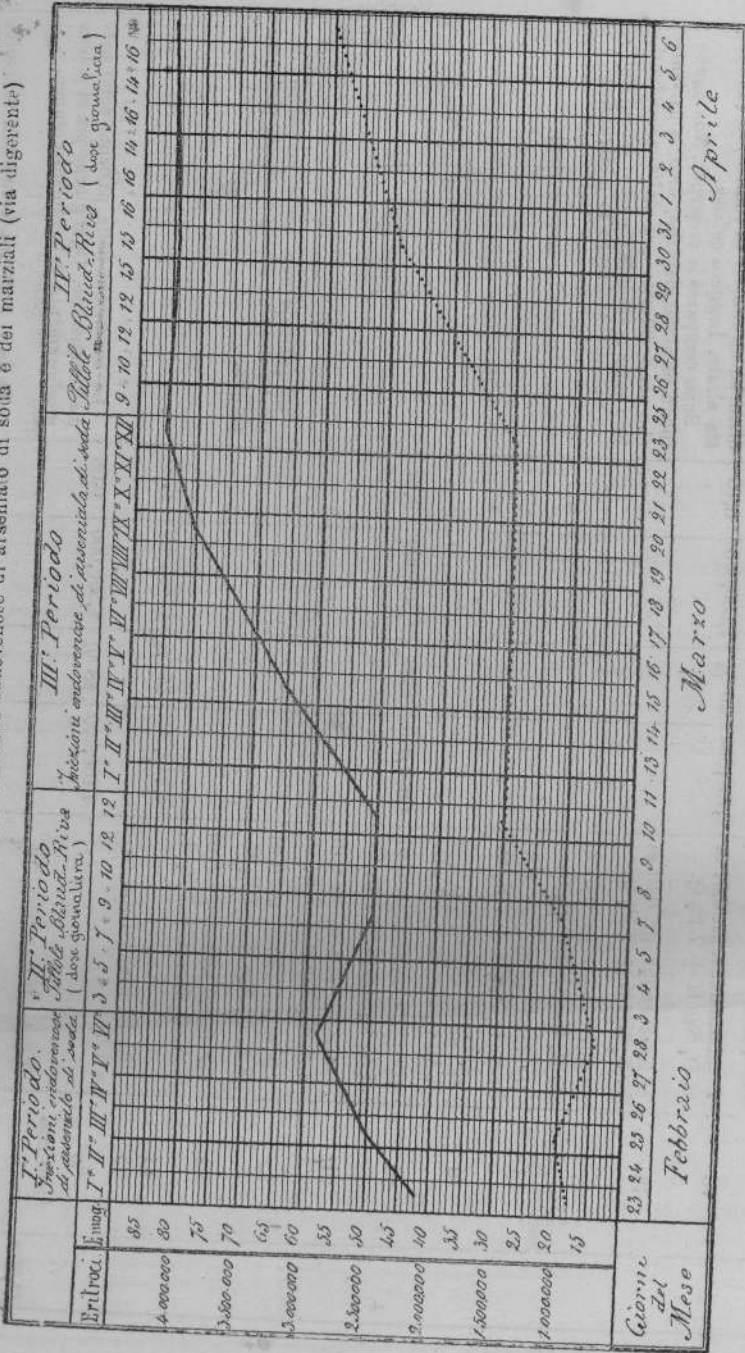
Dopo 10 o 12 giorni d'iniezione il numero dei globuli salì oltre 4,000,000, cifra che per una ragazza può considerarsi il normale.

L'arsenico aveva esaurito la sua parte ed il ferro con cui si chiuse la cura completa la guarigione. La paziente era all'uscita veramente trasfigurata con un aspetto soddisfacente, ed in ottime condizioni abbandona la clinica.

Raffigura in una tavola grafica gli effetti ottenuti (V. pag. 32).

PESO	DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE				DIARIO					
			Eritrociti	Emoglobina	Ricchezza Globulare	Valore Globulare						
45,800	Febbraio 1895 23	1 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	2,166,650	18 %	900,000	0,39	<p>Molto grave, volto subitumido, fisionomia stanca ecc., come nell'esame obiettivo.</p> <p>Le iniezioni endovenose non danno luogo al menomo disturbo, né ad alcun inconveniente locale.</p> <p>Gli edemi sono completamente scomparsi, la fisionomia si è fatta più aperta, le condizioni generali migliorate.</p> <p>Tutti i sintomi hanno rimesso di intensità, mangia con appetito, i dolori all'epigastrio sono notevolmente scemati. Si nota stamane un aggravamento di fenomeni anemici, sia subiettivi, che obiettivi.</p>					
	24	2 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	2,531,815	20 %	1,000,000	0,38						
	25	3 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.										
	26	4 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	2,983,000	15 %	750,000	0,25						
	27	5 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.										
	28	6 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.										
	1	Iniez. parenchimale di ferretina.										
	46,600	Marzo 1895 1	Pillole Bland-Riva, 3.	2,470,000	20 %	1,000,000		0,50	<p>I fenomeni hanno rimesso d'intensità. La paziente si sente assai meglio. Il ferro è ben tollerato.</p> <p>Le condizioni della paziente si mostrano stazionarie, e ciò nonostante le dosi ferruginose impiegate.</p>			
		3	Pillole Bland-Riva, 3.									
		4	Pillole Bland-Riva, 5.									
5		Pillole Bland-Riva, 7.										
7		Pillole Bland-Riva, 9.										
8		Pillole Bland-Riva, 10.										
9		Pillole Bland-Riva, 12.										
10		Pillole Bland-Riva, 12.										
11		4 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	2,500,000				30 %			1,500,000	0,30	<p>La paziente non si sente più alcun disturbo all'intuori di stanchezza quando sta alzata. Leggera cefalea.</p> <p>Sono comparse le mestruaz. Non danno luogo ad alcun disturbo, dice la paziente che sono colorite più delle precedenti. Non sono precedute da acolo leucorrico. Continuano sempre le mestruazioni.</p> <p>Sono cessate le mestruazioni.</p>
13		5 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	3,250,000				30 %			1,500,000	0,46	
14	6 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
15	7 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
16	8 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
17	9 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
18	10 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
19	11 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
20	12 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.											
21	13 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.	4,000,000		30 %	1,500,000	0,37						
47,800	22	14 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.		4,240,700	30 %	1,500,000		0,35	<p>La paziente non sente più alcun disturbo di sorta, solo si mantiene piuttosto pallida.</p>			
	23	15 <sup>a</sup> iniez. endov. gr. 0,01 di As O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> H + 7 H <sub>2</sub> O.										
	24	Pillole Bland-Riva, da 3										
	25	a 12.										
	30	Pillole Bland-Riva, 16.	4,300,000				48 %			1,500,000	0,58	<p>Le condizioni della paziente sono soddisfacentissime. Ogni giorno più si palesa miglioramento del colorito cutaneo.</p> <p>Nulla di nuovo, il ferro è ben tollerato. Esce molto migliorata.</p>
	1											
	6											

TAVOLA I. — Dall'osserv. 2.<sup>a</sup> (arsenico) P. Oriete, Eritrociti ed emoglobina sotto l'azione delle iniezioni endovenose di arseniato di soda e dei marziali (via digerente)



— Eritrociti  
 ..... Emoglobina

PARTE SECONDA.

Al primo posto tra gli agenti terapeutici dell'anemia si mette il ferro e la questione delle preparazioni ferruginose è una di quelle che hanno sollevato le discussioni più vive e più ardenti.

I primi medici che hanno adoperato il ferro nella cura delle anemie devono esser stati probabilmente guidati da quella terapia così detta « delle similitudini » (1) che voleva il ferro, rappresentante la forza, fosse applicabile alle malattie in cui lo stato delle forze era profondamente modificato.

Circa alla metà del XVII secolo, FERREIN attribuisce ai ferruginosi proprietà multiple (temperanti, solventi, catartiche, astringenti) basandosi esclusivamente sulla osservazione clinica.

La scoperta del ferro nel sangue dovuta al GALATTI (2), al MENGHINI (3), al BADIA (4) diede alla medicazione ferruginosa una indicazione più razionale.

Come rimedio della clorosi il ferro non è conosciuto che dopo SYDENAM (1681).

La storia dell'anemia dei minatori di Anzin (1802) trattati da HALLE col ferro, conferma la reputazione di questo metallo nel lavoro ricostituente del sangue.

Il ferro è un elemento normale del sangue che contiene da solo  $\frac{8}{10}$  del ferro che trovasi nel corpo umano.

Per un uomo del peso di 70 chilogr. la media di ferro costituente l'organismo è di circa gr. 3,50. Si trova pure nei muscoli, nel latte, nel rosso delle uova (BUNGE).

Come si vede, il ferro fa quindi parte della nostra alimentazione e del nostro ricambio.

Da ciò si rileva la sua importanza.

Quale ne è l'ufficio nell'organismo?

Esso dà ai globuli rossi l'ufficio di agenti dell'ematosi.

L'emoglobina corrisponde al protossido di ferro, l'ossiemglo-

(1) DUJARDIN-BEAUMETZ, op. cit.

(2) GALATTI, *De ferreis particulis quae in co poribus reperiuntur* (Inst. Bonon Comm., 1746).

(3) MENGHINI, *De ferrearum particularum sede in sanguine* (Inst. Bonon. Comm., 1746).

(4) BADIA, *Opuscoli scientifici*, tomo XVIII, Venezia.

bina al deutossido. E nello stesso modo che il protossido di ferro a contatto dell'aria si trasforma in perossido, così l'emoglobina a contatto dell'ossigeno del sangue, specie nei capillari polmonari, si trasforma in ossiemoglobina. Questa poi, a differenza del perossido inorganico, con somma facilità si riduce.

Ricettatori, portatori e distributori di ossigeno agli organi sono gli eritrociti, mercè l'emoglobina o, ciò che equivale, mercè il ferro.

Per ciò che riguarda l'impiego terapeutico del ferro: se questo fa parte dei globuli ed è indispensabile ad essi per l'assorbimento dell'ossigeno, parrebbe logico ritenere che aggiungendone a quello contenuto negli alimenti, si fornisca del materiale alla formazione della emoglobina e di conseguenza alla rigenerazione anatomica e funzionale del sangue.

Ma ciò suppone l'*assorbimento* del ferro.

Questa importante questione così intimamente legata all'impiego terapeutico del ferro è tuttora variamente discussa.

Già nel 1854 KLETZINSKY a Vienna aveva messo in dubbio l'assorbimento del ferro, più tardi HAMBUBGER trovò che tutto il ferro somministrato trovasi nelle feci; le più recenti ricerche di SCHMIEDERBERG e MARFORI avrebbero dato valore a tali ricerche.

WIELD però (1874) spiegò il fatto, dicendo che il ferro che trovasi nelle dejezioni proviene non solo dal ferro direttamente introdotto nello stomaco, ma dalle differenti secrezioni intestinali, succo gastrico e specialmente bile che contiene ferro in notevoli proporzioni.

NOVI (1), KUNKELL (2), DASTRE (3) trovarono nella bile la eliminazione di una parte, quantunque piccola, del ferro somministrato, e che questa eliminazione si effettua prevalentemente dalle pareti intestinali. Così nelle feci si trova non solo il ferro ingerito per bocca, ma anche quello introdotto per via ipodermica (GOTTLIEB).

A ribadire vieppiù l'idea che il ferro non venga assorbito con-corse anche l'esame delle urine.

Osservazioni numerose e diligenti circa il passaggio di questo

(1) NOVI, *Il ferro nella bile*, 1831.

(2) KUNKELL, *Zur Frage der Eisen resorption*. *Pluflger S. Arch.*, 1891.

(3) DASTRE, *De l'elimination du fer dans la bile*. *Arch. de Phys.*, 1891.

medicamento nelle urine, anche sotto la somministrazione di altissime dosi, avrebbero dimostrato che la quantità del metallo non aumenta nelle urine, il che farebbe pensare che in circolo non ne arrivi affatto o solo una quantità minima.

Coll'iniezione ipodermica e coll'iniezione endovenosa, il ferro passa anche nelle urine, ma solo sotto la influenza del sopraccarico in ferro del sangue (JACOBI-KOEBT).

Tra coloro che non ammettono l'assorbimento del ferro alcuni spiegano gli effetti benefici nella cura delle malattie del sangue per un'azione eccitante sulla mucosa intestinale, la quale, secondo gli autori citati, nello stato anemico sarebbe incapace di assorbire anche il ferro contenuto negli alimenti per cui l'azione terapeutica del ferro sarebbe indiretta e consisterebbe nel determinare per parte della mucosa intestinale l'assorbimento del ferro organico.

Questo ecciterebbe la mucosa gastro-intestinale, la digestione e l'assorbimento ritornerebbero normali e l'organismo potrebbe ancora usufruire della quantità di ferro necessaria. Secondo questo modo di vedere, i marziali non spiegherebbero una azione diretta sul sangue, ma la loro azione sarebbe tonica come quella della china, dell'arsenico e simili.

BUNGE e la sua scuola ritengono che qualunque preparato di ferro somministrato a scopo terapeutico non viene assorbito dal canale intestinale. Spiega l'azione favorevole del ferro nella cura della clorosi pel fatto che il ferro inorganico neutralizza l'idrogeno solforato ed i solfuri alcalini che si trovano nell'intestino, i quali altrimenti darebbero una combinazione col ferro organico degli alimenti sottraendo questo all'assorbimento, perciò il sangue non è più rifornito del ferro che gli abbisogna; somministrando ferro inorganico si ripristina l'assorbimento di quello organico.

HAYEM però, trattando i malati con inalazioni di ossigeno, ottenne un forte aumento dell'appetito senza che le condizioni del sangue fossero migliorate; anche se i globuli aumentavano la loro qualità (cioè il loro valore in emoglobina) non migliorava, anzi col crescere del numero peggiorava.

Non si capirebbe però, ammesso il meccanesimo d'azione stabilito dal BUNGE, nè la teoria della eccitazione, come il ferro potesse agire favorevolmente anche quando sia introdotto sotto la cute. Introdotto per questa via si deposita primieramente (STOCKMANN) nel fegato e di là a poco a poco si versa nel sangue

man mano che questo ne ha bisogno, si elimina in parte per la mucosa intestinale, ma in modo così lento, che non può avere azione sulla medesima, nè sul suo contenuto.

Ma v'ha di più. Se il ferro agisse beneficamente solo perchè neutralizza l'acido sofidrico, anche altri preparati, come: l'ossido, il sottonitrato, il salicilato di bismuto, per cui si può invocare questa azione neutralizzante, dovrebbero egualmente giovare.

Non diedero invece mai alcun vantaggio di sorta.

Non pochi ammettono che il *ferro venga assorbito* basandosi sulle osservazioni seguenti:

FÖRSTER e KEMMERIK, nutrendo animali con sostanze che non contengono ferro, osservarono che l'emoglobina diminuisce ed i globuli diventano piccoli e di forma irregolare; somministrando loro un sale di ferro, il sangue riacquista le proprietà normali.

GOTTLIEB e KUNKEL, somministrando per la via digerente e per lungo tempo del ferro a degli animali trovarono nei loro visceri depositato del ferro in quantità superiore a quella che si trova in altri animali di confronto.

Recenti ricerche di STOCKMANN (1), QUINCKE, ZALESKI, JACOBI (2), STENDER ed altri, nonchè quelle di GOTTLIEB e KUNKEL (3), hanno dimostrato con evidenza innegabile l'assorbimento del ferro.

Non ostante però un numero così rilevante di ricerche, e l'autorità dei ricercatori, la questione è tornata nuovamente in scena e BUNGE stesso nel recentissimo Congresso di medicina a Monaco (4) ha risolledata questa questione e di nuovo s'è dichiarato contrario all'idea che l'assorbimento si faccia.

Egli non può ammettere l'assorbimento e l'assimilazione che pel ferro organico contenuto nei comuni alimenti, che contengono composti che rappresentano il primo gradino alla emoglobina.

Sono le nucleo-aibumine, tra cui egli stesso scoprì l'ematogeno nel giallo d'uovo.

All'infuori di queste combinazioni organiche il ferro non verrebbe assorbito, quindi, secondo BUNGE, basta per guarire la

(1) *Brit. Med. Journal*, 1893.

(2) JACOBI, *Ueb. das Schicksal der in das Blut-gelangter-Eisensalze*. *Arch. f. exp. Path., ecc.*, 1891.

(3) *Ueb. die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens*. *Zeitschr. f. Phys. Chemie*, XV, 1891.

(4) *Therap. Wo.henschrift*, 7 aprile 1895.

clorosi la buona alimentazione. Ciò che del resto in pratica spesso fallisce.

Come si vede disparate sono le opinioni a questo proposito. Le idee del prof. RIVA mi danno la guida sicura in questa controversa questione.

Egli ammette che per la via digerente l'assorbimento del ferro si faccia in proporzioni però molto modeste, che non ne arrivi mai in circolo tanto che se ne possa notare un aumento nelle urine, ma che però l'assorbimento sia indubitabile.

Infatti non ammettendo l'assorbimento, come spiegare che giovano le alte dosi di ferro?

I risultati curativi che si hanno nella nostra clinica dove si somministra il ferro a dosi alte, non si ottengono al certo là, dove, partendo dal concetto che poco è il ferro di cui il sangue abbisogna, se ne danno piccole dosi per tema di sovraccaricare inutilmente il ventricolo e così si protrae molto a lungo la guarigione.

Riguardo all'assorbimento, l'ipotesi più accreditata secondo SOULIER (1) è quella di SCHERPF, che ammette che il ferro sia assorbito sotto forma di cloruro che verrebbe trasformato nel siero sanguigno in albuminato di ferro insolubile reso in seguito solubile da un eccesso di soda, costituendo così un albuminato doppio di ferro e soda.

Ad ogni modo bisogna ritenere che sul circolo del ferro nell'organismo, dal suo assorbimento alla sua eliminazione, regna ancora molta incertezza e da ciò dipende che il *meccanesimo dell'azione terapeutica del ferro nell'anemia* è ancora poco conosciuto.

Alcuni, basandosi sulla presenza del ferro nella emoglobina, affermano la efficacia dei preparati marziali nel guarire le anemie, altri negano al ferro qualsiasi azione locale sui globuli e gli riferiscono solo un'azione stimolante sull'intero organismo, stimolo che può venire indifferentemente esercitato da altri rimedi, specie dall'arsenico e dai mezzi igienici, che aumentando la nutrizione e stimolando l'attività emopoietica arriverebbero pur essi agli stessi risultati; ecciterebbe direttamente la metamorfosi progressiva.

DE RENZI crede invece che ostacoli la metamorfosi regressiva

(1) SOULIER, op. cit.

e di ciò sarebbero prova secondo l'autore: l'azione rallentante del ferro sulla circolazione capillare, la diminuzione della temperatura animale, ecc.

Caposcuola della prima opinione è HAYEM (1) che fa del ferro il rimedio specifico delle anemie. Il rinnovamento del sangue non si può altrimenti ottenere che col ferro, tutti gli altri mezzi non sono per lui che dei coadiuvanti della cura marziale, ma la medicazione ferruginosa è la sola capace d'aumentare il numero reale dei globuli, vale a dire il loro valore in emoglobina. Sarebbe quindi *ricostituente emoglobinico* per eccellenza.

CUTLER e BRADFORD (2) osservarono che il ferro negli individui sani non produce alcun mutamento nel numero dei globuli, ma negli anemici dà aumento costante dei globuli rossi più o meno considerevoli.

DUJARDIN-BEAUMETZ (3), impiegando allo studio dei risultati terapeutici ottenuti il processo scientifico della numerazione dei globuli, avrebbe trovato un aumento dei corpuscoli rossi facendone così un *ricostituente globulare*.

NOTHNAGEL non accetta questa azione di aumento dei globuli rossi, perchè non sostenuta da prove sufficienti. Se però è vero, l'aumento dei corpuscoli rossi gli spiegherebbe la maggior parte degli effetti che si veggono sopravvenire all'uso del ferro. Con una copia maggiore di trasportatori di ossigeno è possibile un aumentato ricambio materiale ed una migliore nutrizione. Di qui l'accresciuta produzione di calore, l'aumentata escrezione di urea, il cresciuto peso del corpo.

Più recentemente QUINCKE e RABUTEAU affermarono un aumento numerico dei globuli rossi nella clorosi e nelle anemie sotto l'uso dei marziali, coll'aumento della quantità di ferro contenuto nel sangue, il che fa ritenere anche un *aumento della emoglobina*.

Numerose osservazioni tendono ad ammettere nel ferro un'azione di *aumento sulla sostanza colorante del sangue*. SCHERPF (4) osservò che sotto l'uso dei ferruginosi l'emoglobina aumenta costantemente.

(1) HAYEM, loc. cit.

(2) *The American Journal of med. Sc.*, 1878.

(3) DUJARDIN-BEAUMETZ, *Reflections critiques sur l'emploi du fer dans la clorose. Bulletin de Thérap.*, 1886.

(4) *Zeitsch. f. Klin. Med.* 1882.

DEBIERRE e LIROSSIER (1) e più tardi SHWORZOW (2) in seguito ad esperienze eseguite sottoponendo animali (cani, conigli) a sottrazioni sanguigne e successivamente ad un trattamento marziale, videro che la quantità di emoglobina, in confronto di ciò che avveniva in altri animali sottoposti a sanguigne, ma non trattati col ferro, raggiungeva più presto il tasso normale. BARBACCI (3) riconosce al ferro l'azione produttiva dell'emoglobina e la dichiara esclusiva di questo rimedio.

LAACHE (1890) attribuisce al ferro un'azione modificatrice del chimismo della cellula di emoglobina, aumentando la percentuale del ferro.

Nonostante però che le esperienze di DEBIERRE e LIROSSIER abbiano, circa gli effetti delle preparazioni ferruginose sul sangue, un valore probatorio, non mi pare esagerato l'asserire che si faccia tuttora del ferro un uso empirico, adoperandolo semplicemente come ricostituente dell'organismo. Lo si somministra collo stesso criterio con cui si somministrerebbe l'arsenico o si consiglierebbero delle norme igieniche.

Nè deve meravigliarci che ciò avvenga: nella scienza continuano a dominare sull'uso terapeutico dei marziali gli stessi criteri che si avevano in passato.

NOORDEN infatti in una recentissima pubblicazione (4) dà al ferro nella cura della clorosi un'azione stimolante negli organi emopoietici, azione che, a suo vedere, possono indifferentemente esercitarla l'arsenico, le cure climatiche in montagna ed anche il salasso (perchè è noto che l'anemia acuta così prodotta è uno degli stimoli più potenti sugli organi emopoietici). Ritiene quindi il ferro uno dei molti mezzi terapeutici ed igienici che eccitano gli organi emopoietici « senza che ai suoi rapporti chimici con la molecola della emoglobina spetti il benchè minimo valore ».

Ciò non ostante, però, spesso si ricorre e da fisiologi e da clinici al concetto fondamentale di HAYEM sull'azione curativa del ferro nell'anemia ed anche recentissimamente nell'ultimo Congresso di medicina interna a Monaco, QUINCKE, HEUBNER, IMMERMANN, REINET, NOTHNAGEL, hanno concordemente riconosciuto l'azione benefica dei preparati marziali sul pigmento sanguigno.

(1) DEBIERRE et LIROSSIER, *Société de Biologie*, Paris, 1885.

(2) *Bulletin de Therap*, 1888.

(3) *Lo Sperimentale*, 1887.

(4) NOORDEN, *Tratt. di Patolog. del ricambio materiale*, aprile 1895.

Noi sappiamo già, per le esperienze da me riferite, che al ferro come all'arsenico *spetta una parte ben distinta nell'azione ricostituente del sangue*. E che i marziali abbiano la proprietà di aumentare la sostanza colorante del sangue, sarà posto in chiaro, quando riferirò i risultati delle *iniezioni endovenose di ferro*.

La via di introduzione del ferro è stata fino a pochi anni fa quasi esclusivamente stomacale.

ROSENTHAL nel 1872 praticò le iniezioni ipodermiche di ferro usando il tartrato.

HUGENIN di Zurigo nel 1870 sperimentò questo metodo. QUINCKE nel 1877 lo praticò nell'anemia perniciosa progressiva.

Successivamente da COSTA e PICK (1), che in un lavoro sulle iniezioni ipodermiche di preparati marziali considerano questo nuovo mezzo di somministrazione del ferro un vero progresso sulla medicazione interna così lenta ed incerta.

EULENBURG e CIARAMELLI (1879) impiegano con successo il citrato di ferro ammoniacale.

NEUSS (2) in un lavoro interessante constata le difficoltà che incontra il ferro quando si amministra per bocca e segnala i disordini che produce il ferro dato internamente. Per i casi poi in cui occorre introdurre grandi dosi di ferro in circolo, evitando disturbi del tubo gastro-enterico, la via sottocutanea presenta una vera risorsa.

Però anche questa pratica presenta difficoltà piuttosto gravi, innanzi tutto il dolore fortissimo nel luogo della iniezione, tantochè i malati recisamente vi si rifiutano.

HIRSCHFELD (3), che largamente ha praticato questo metodo e lo ha scientificamente discusso in un pregevole lavoro, finisce per concludere che il metodo delle iniezioni *ipodermiche di ferro è da abbandonarsi*: perchè assai doloroso, perchè spesso anche esso inefficace.

Oggi infatti è ben poco in uso questo metodo.

*La via endovenosa per i preparati di ferro non fu mai praticata a scopo curativo.*

Il prof. RIVA credette che si sarebbero potuto convenientemente impiegare le iniezioni endovenose di un preparato mar-

(1) *Deutsche Med. Wochensch.*, Berlino, 1879.

(2) NEUSS, *Zeitschrift f. Klin. Med.*, Berlin, 1887.

(3) *Bull. de Thérap.*, 1886.

ziale come avevano corrisposto quelle di arseniato di soda, ed affidò a me di sperimentarle sugli animali.

VACCHETTA (1) fin dal 1884, non ottenendo in diversi casi alcun risultato dalla somministrazione del ferro nè per bocca, nè per via ipodermica, pensò alla via endovenosa dalla quale, dato un preparato conveniente, ad esempio, l'albuminato, si riprometteva ottimi risultati. VACCHETTA però non si fidò di tentare questa prova; solo dieci anni fa, infatti, fare una iniezione endovenosa, specie poi ferruginosa, poteva parere troppo ardimento.

A scopo farmacologico fu invece il ferro largamente usato per via endovenosa.

Io riferisco i risultati di queste osservazioni, scegliendo quelle che, per l'autorità degli osservatori e per il maggior favore che hanno incontrato nella scienza, meglio si prestino a mostrarci la sorte destinata al ferro iniettato direttamente in circolo e gli effetti ch'esso produce direttamente sul sangue.

JACOBI (2), GOTTLIEB (3), STOCKMANN (4) sono concordi nel ritenere che il ferro introdotto direttamente nel sangue si deposita in parte specialmente nel fegato sotto forma di combinazione organica e poco per volta si versi nel sangue, secondo il bisogno dell'organismo per entrare nella formazione degli eritrociti.

HAMBURGER (5) osservò che dei sali di ferro iniettati nel sangue, nelle prime ore una piccola parte (10 per 100) è escreta nelle urine, liquido intestinale, bile, la parte principale (50 per 100) è deposto negli organi: fegato, milza, reni, pareti intestinali.

Questo deposito sarebbe terminato entro due ore o tre, talchè dopo questo tempo il sangue è completamente sbarazzato del metallo.

Dalle esperienze di LEPICQUE (6), confermantiquelle di JACOBI, appare che solo  $\frac{1}{20}$  del ferro iniettato nel sangue riappare nell'urina. Tale eliminazione durerebbe un'ora dopo di che il ferro sarebbe interamente fissato nell'organismo.

(1) *Annali universali di Med. e Chir.*, 1884.

(2) JACOBI, loc. cit.

(3) GOTTLIEB, *Zeitschrift f. Phys. Chemie*, 1891.

(4) *Brit. Med. Journal*, 1893.

(5) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1892.

(6) *Archiv de Phys.*, 1895.

Questo primo esperimento aveva dato prove tali da far smettere l'idea di tentare un ugual mezzo nell'uomo.

La spiegazione dei fenomeni ottenuti bisogna cercarla nelle condizioni della soluzione adoperata. Che i fenomeni che si sono avuti fossero sintomi di avvelenamento non mi sembra accettabile.

MARFORI, che si è in parecchi lavori occupato dell'azione della ferratina iniettata nel sangue (1), ha potuto dimostrare che i primi segni di avvelenamento si avevano a dosi maggiori di 20 milligr. di ferro per chilogramma di animale.

È noto che la ferratina contiene in media 5 per 100 di ferro. La quantità di ferro contenuta nel quantitativo di ferratina iniettata si desume dalla equazione seguente:

$$\begin{aligned} 100 : 0,05 &= 0,05 : x \\ \text{da cui : } x &= 0,0025 \end{aligned}$$

il che rappresenta una dose di tanto inferiore ai 20 milligr. citati da MARFORI, da togliere ogni sospetto che abbia potuto dare fenomeni di avvelenamento.

Si ricorse allora al *citrato di ferro ammoniacale*. Questo sale è assai blando, non ha proprietà astringenti, si usa con buoni risultati per la via digerente in casi in cui esiste irritabilità dello stomaco. Non esercita potere coagulante sugli albuminoidi, è forse l'unico dei preparati marziali che non dia sapore astringente.

DORI (2), in base a molte osservazioni fatte nella cura della clorosi, dichiara il citrato di ferro ammoniacale il preparato preferibile per la mancanza di azione irritante e per la rapidità dell'azione.

Prima ancora di sperimentare sull'animale, per consiglio del signor prof. RIVA, feci una miscela della soluzione di citrato con del liquido ascitico estratto da un infermo della Clinica.

Non ebbi mai, per quanto aumentassi la proporzione del sale, coagulazione neppur parziale del liquido.

In un coniglio del peso di circa chilogr. 2 pratico tali iniezioni allo scopo di vedere gli effetti che quel preparato portasse nell'animale.

(1) *Annali di Chimica e Farmacologia*, 1894. — *Id. id. id.*, gennaio 1895.

(2) *Riforma medica*, luglio 1893.

*Iniezioni endov. di citrato di ferro amm. — Esperienza 1.<sup>a</sup> (Coniglio).*

DATA	TRATTAMENTO	ESAME DEL SANGUE		OSSERVAZIONI
		Eritrociti	Emoglobina	
Marzo 1895 29	1 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05 di citr. di ferro amm.	4,500,000	50 %	Il coniglio non dà segno alcuno di intolleranza alle iniezioni. Le condizioni dell'animale sono buonissime, nessun segno nè all'atto nè dopo le iniezioni.
30	2 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05, id. id. id.			
31	3 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05, id. id. id.			
Aprile 1	4 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05, id. id. id.	4,500,000	50 %	Le condizioni dell'animale sono invariate.  Nonostante che si sia raddoppiata la dose non si nota nulla nelle condizioni dell'animale che indichi intolleranza.
2	5 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05, id. id. id.	4,480,000	50 %	
3	6 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05, id. id. id.			
4	7 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05, id. id. id.	4,440,000	50 %	
5	8 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10, id. id. id.			
6	9 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10, id. id. id.		40-45 %	L'animale si mantiene vivo, consuma con voracità gli alimenti; nessun segno dalle iniezioni.  Le condizioni dell'animale sono immutate.
7	10 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10, id. id. id.	4,500,000	40-45 %	
8	11 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10, id. id. id.			
9	12 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10, id. id. id.			
10	13 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10, id. id. id.			

Dai risultati della esperienza precedente emergono due fatti. Il primo, che si possono iniettare, senza pericolo alcuno, dosi alte di citrato di ferro ammoniacale nelle vene di un animale e continuare a lungo in queste iniezioni senza che le condizioni dell'animale ricevano nocimento, e senza che si abbia alcun fenomeno d'intolleranza; l'altro, che il sangue non soffre sotto queste iniezioni alcuna perdita ne' suoi componenti.

I successivi esami non segnarono invero neppure aumento di emoglobina, ciò che del resto può essere spiegato dall'essere l'animale in condizioni normali e non anemizzato.

Potevasi quindi con piena fiducia praticare queste iniezioni endovenose anche negli ammalati.

Parecchie considerazioni le consigliavano. Pur dovendosi ammettere come fatto sicuro l'assorbimento del ferro somministrato per la via digerente non si può porre in dubbio che questo assorbimento si fa in proporzioni piccolissime, per cui bisogna continuare a lungo ad introdurre alte dosi di ferro per ottenere effetti lenti.

Che sono frequenti i casi in cui assolutamente i marziali non sono tollerati.

Anche la via ipodermica si presenta poco pratica soprattutto per il vivo dolore che si provoca e pei fatti reattivi nel luogo di iniezione. Inoltre si danno casi in cui l'assorbimento anche nel cellulare non può compiersi.

Il prof. Riva designò egli stesso l'ammalato su cui si poteva applicare il nuovo metodo e presenziò alla prima iniezione.

OSSERVAZIONE I.<sup>a</sup> — Clinica medica generale (Sala donne. Letto n.° 5. Storia n.° 65).  
Giuseppina L., 15, Parma. Degenza dal 25 aprile al 6 maggio.

Nulla di notevole nel gentilizio.

I genitori della paziente sono viventi ed in ottime condizioni di salute. La paziente crebbe felicemente. A 10 anni ammalò di morbillo di cui in breve guarì. Nell'ottobre 1893 ebbe le prime mestruazioni.

A quest'epoca si lega l'inizio della malattia di cui è tuttora affetta. Massima irregolarità nelle mestruazioni, periodi di sospensione, periodi in cui anziché una sol volta comparivano due, altri bensì una volta sola, ma senza mai presentarsi regolari nè per la qualità, nè per la quantità, nè per l'epoca di comparsa; sono in generale pallide e scarse. Dallo scorso ottobre si sono fatte dolorose per tutto il tempo della durata. Da due mesi mancano.

Coll'iniziarsi delle mestruazioni la paziente cominciò ad impallidire, a sentirsi stanca, ad accusare affanno di respiro, cardiopalmo, vertigini e deliqui ora più, ora

meno frequenti; inappetenza, disgusto per certi alimenti (carnei), desiderio per altri (vegetali, acidi), disturbi post-digestivi di intensità non mai eccessiva e che dopo poche ore si dissipavano. Non ebbe mai nè nausea, nè vomito.

Fu sottoposta alle più svariate cure, le quali non valsero, neppure a migliorare fuggacemente tali disturbi.

Entra in questa Clinica fidente in cure più efficaci.

Esame obiettivo. Congiuntive rosee, mucosa delle labbra pure rosee, faccia fortemente pallida. Sui vasi venosi del collo manifesto rumore di trotoia. Esame del torace negativo. Cuore: dati plessimetrici normali. All'ascoltazione:

Il 1.° tono sul focolaio delle polmonari è seguito ed in parte accompagnato da un rumore di soffio.

Esame delle feci negativo per ciò che riguarda la presenza di elminti.

Si sottopone la paziente alle iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale. (Vedi Tav. Osserv. 1.ª a pag. 48).

I fatti esposti nella osservazione precedente sono troppo eloquenti perchè io mi fermi ad illustrarli.

Una giovinetta anemica circa da tre anni, sottoposta alle più svariate cure così igieniche che mediche senza vantaggio, dopo poco più di una settimana di degenza in clinica esce, dopo aver subito solo sei iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale, *in condizioni molto migliorate obbiettivamente ed ottime subbiettivamente*, tantochè la paziente non ottemperando al consiglio reiterato dei sanitari volle ad ogni costo abbandonare la Clinica *sentendosi perfettamente bene*.

L'emoglobina da 35 per 100 è salita all'80 per 100 ed il valore globulare da 0,47 a 0,93 per 100, ciò che equivale a dire che quella ragazza, all'uscita, aveva guadagnato più del doppio della massa di sangue funzionante.

Per essere sicuri del risultato terapeutico sarebbe stato conveniente continuare per un certo tempo la cura per ovviare a che la paziente ritornasse nelle condizioni di prima, vista la facilità con cui in essa si determinano le recidive. (Vedi tavola grafica a pag. 49).

OSSERVAZIONE 2.ª. — Clinica medica generale (Sala donne. Letto 6. Storia n.º 70). Tranquilla P., 22, contadina. Ing. 22 aprile 1895.

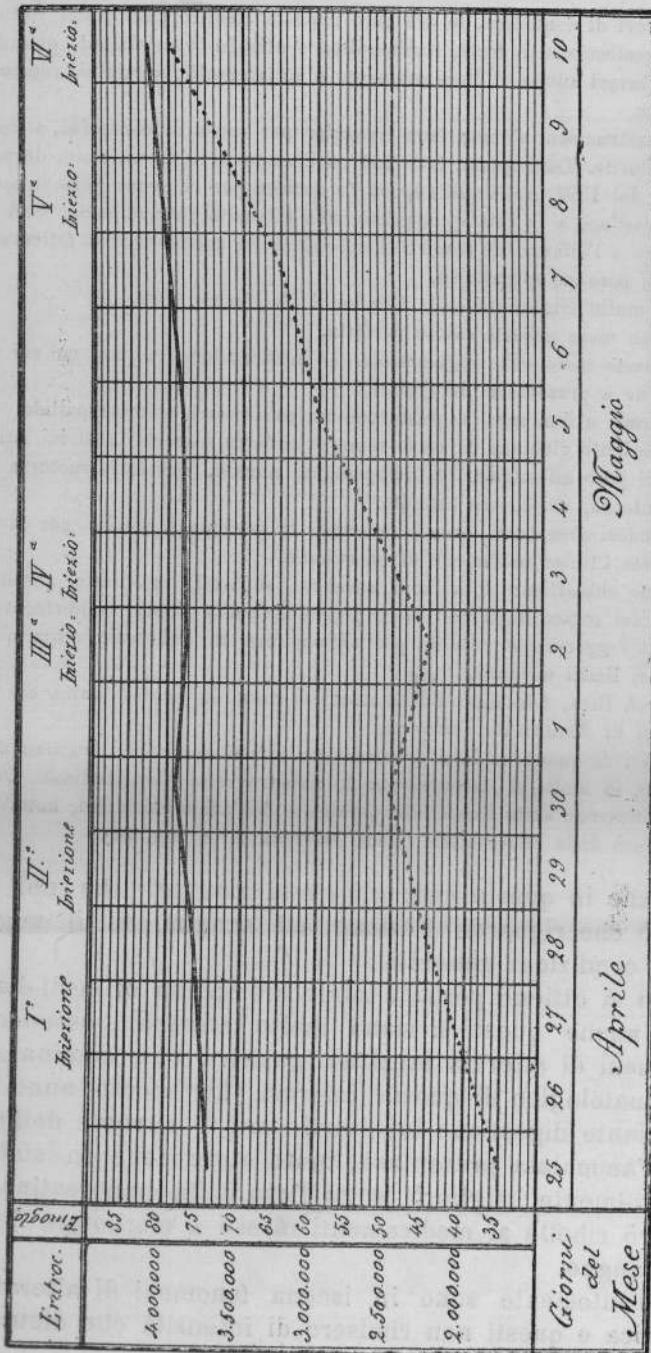
Il gentilizio della paziente non presenta fatti degni di nota.

Nulla nell'anamnesi della paziente fino all'autunno 1890. Mestruata a 13 anni, i menstrui presentarono la massima regolarità fino all'epoca segnata. In quest'epoca una sera, uscendo all'aperto da un luogo ove aveva ballato sentì raffreddarsi il sudore sul corpo e postasi a letto ebbe febbre e cefalea piuttosto forte. Dopo pochi giorni tali fatti si erano quasi completamente dissipati, cosicchè poté attendere ai

Osservazione 1.<sup>a</sup> — Giuseppina L....., 15, Parma.

DATA	CURA	ESAME DEL SANGUE				ESAME DELLE URINE	DIARIO
		Emoglobina	Eritrociti	Ricchezza globulare	Valore globul.		
1895 Apr. 25		35 %	3,700,000	1,750,000	0,47	Urobilina; stria visibile a cm. 1 dopo una lavatura cloroformica.	Debolezza generale, cardiopalmo, pesantezza al capo, disturbi digestivi, lipotimia.
27	1 <sup>a</sup> iniez. en. gr. 0,05 citrato ferro ammon.					Spiccata reazione del ferro col ferrocianuro di K (azzurro intenso).	
28		45 %	3,800,000	2,250,000	0,56	Urobilina invariata. Reazione del ferro azzurro meno intenso.	Non ha disturbi post-digestivi; ponendosi a sedere sul letto accusa vertigini; senso di intontimento al capo.
29	2 <sup>a</sup> iniez. en. gr. 0,05 id. id.					Urobilina visibile a gran spessore direttamente. Reazione del ferro col ferrocianuro di potassa (intensa colorazione bleu).	
30 M. 2	dopo l'esame del san. 3 <sup>a</sup> iniez. en. gr. 0,05 id. id.	50 %	3,880,300	2,500,000	0,64	Urobilina: reazione zincica evidente. Reazione del ferro persiste molto intensa.	
3	4 <sup>a</sup> in. en. digr. 0,025 id. id.	40-45 %	3,900,000	2,100,000	0,53	Reazione del ferro persiste (bleu intenso). Ferro: intensa reazione.	
5		60 %	3,900,000	3,000,000	0,76	Non si rinviene più ferro nelle urine. Urobilina visibile ad 1 cm. di spessore dopo una lavatura cloroformica.	La paziente si sente assai migliorata, l'appetito aumenta.
7	5 <sup>a</sup> in. en. digr. 0,025 id. id.	65 %				Ferro reazione evidente. Urobilina visibile direttamente a 3 cm. di spessore.	
10	6 <sup>a</sup> in. en. digr. 0,025 id. id.					Intensa reazione del ferro.	
11		80 %	4,060,000	4,000,000	0,98	Persiste la reazione del ferro (bleu molto intenso). Urobilina non si riscontra né direttamente né con una lavatura cloroformica.	La paziente si sente bene, è cessato il senso d'intontimento al capo; ha appetito, anche alzata non avverte il menomo disturbo.
15							La paziente non avverte più alcun disturbo. Esce molto migliorata.
							Dopo pochi giorni dall'uscita della Clinica sono comparse le mestruazioni che da mesi mancavano.

TAVOLA II. — Dall'osserv. 1.<sup>a</sup> (ferro) L. Giuseppina.  
Eritrociti ed emoglobina sotto l'azione delle iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale



suoi lavori di contadina, le era però rimasto colorito pallido del volto e delle mucose, prostrazione di forze, cardiopalmo e affanno specialmente quando si sottoponeva a lavori anche di lieve momento e ad intervalli: vertigini, ronzio agli orecchi, lipotimia.

Le mestruazioni s'erano fatte irregolari per epoca di comparsa, si fecero scarse e poco colorite. Tutti questi fatti con oscillazioni di lieve momento, durarono fino all'aprile del 1894, nella quale epoca fu accolta per la prima volta in questa Clinica.

In quest'epoca la cefalea acquistò una intensità straordinaria, così pure il cardiopalmo e l'affanno di respiro si accentuarono specie quando faticava, così pure il senso di peso all'epigastrico.

Uscì molto migliorata dalla Clinica il 15 giugno 1894.

Per un mese godette salute perfetta.

In questo mese ebbe regolarmente le mestruazioni, le quali poi nei successivi ritornarono a presentarsi irregolari.

In questi ultimi mesi acquistarono un particolare colorito pallido.

La paziente dichiara di avere sempre sofferto disturbi gastrici caratterizzati da senso di peso all'epigastrico, inappetenza, nausea, debolezza motoria generale, cefalea intensa, stitichezza ostinata.

Essendosi accentuati questi fenomeni la paziente è accolta per la seconda volta in questa Clinica nell'aprile di quest'anno.

Esame obiettivo: collo toni carotidei soffianti: manifesto rumore di trottola. Esame del torace negativo: cuore primo tono alla punta leggermente prolungato. Addome leggermente tumido per abbondanza di pannicolo adiposo sottocutaneo. Aree nei limiti normali.

Il prof. RIVA, trattando diffusamente il caso, lo scorso anno, era venuto nella diagnosi di *disturbi da Cistripsia*.

Le feci di questa malata presentavano infatti fortissimo numero di fibre carnee spezzate, in molte si riscontravano le strie trasversi e longitudinali. Questi fatti non si modificarono sotto l'uso della pepsina e dell'acido cloridrico, notevolmente invece sotto l'uso della pancreatina. (Vedi Osservaz. 2.<sup>a</sup> a pag. 51).

Anche in questo caso gli stessi risultati che nel precedente perciò che riguarda l'azione sul sangue, ed il miglioramento delle condizioni generali.

Non si ottiene però la totale scomparsa di certi disturbi, sebbene anche questi si siano molto attenuati, essendo in iscena fenomeni di alterata funzione gastrica che dominano il quadro sintomatologico di questa inferma. Lo scorso anno anzi la insufficiente digestione intestinale era il movente dell'anemia che quest'ammalata presentava, tanto è vero che lo stato anemico notevolmente migliorò sotto l'uso della pancreatina, mentre si mostrò ribelle ai medicamenti diretti a migliorare le condizioni del sangue.

Recentemente sono in iscena fenomeni di alterata funzione gastrica e questi non rimisero di intensità che dietro opportune

Osservazione 2.<sup>a</sup> — Tranquilla P., 22, Contadina.

DATA	CURA	ESAME DEL SANGUE				ESAME DELLE URINE	DIARIO
		Emoglobina	Eritrociti	Ricchezza Globulare	Valore Globulare		
Aprile 1895 23		55 %	4,380,000	2,750,000	0,62	Urobolina visibile direttamente a 5 cm. di spessore.	La paziente lamenta cardiopalmo, vertigini, cefalea, senso di prostrazione, disturbi gastr.
24	1 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,10 citrato di ferro ammoniacale.	70 %	4,440,000	3,500,000	0,78	Urobolina la stessa quantità. La reazione del ferro evidentissima.	La paziente non lamenta né cardiopalmo, né cefalea; ha disturbi di digestione.
25						La reazione del ferro persiste spiccata.	
26						Reazione del ferro manifestata.	
27	2 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05 id. id.	70 %	4,340,000	4,000,000	0,92	Ferro fortissima reazione. Urobolina manifesta reazione zincaica.	
28		80 %	4,220,000	3,550,000	0,88	Reazione del ferro traccie. Persiste debolissima la reazione del ferro.	Condizioni s) obiettive che subiettive assai migliorate. Persistono pressochè invariati i disturbi relativi all'apparecchio digerente.
29 Maggio 1895 2		75 %	4,220,000	3,550,000	0,88		
3	3 <sup>a</sup> iniez. endov. di gr. 0,05 id. id.	90 %	4,400,000	4,500,000	1	Reaz. marcatiss. del ferro: Urobol. visibile a 5 cm. di spessore.	Predominano i fatti relativi all'alterata funzione gastrica. Compiono le mestruazioni abbondanti e colorite, non accompagnate da disturbi di sorta.
4							
10							

cure a ciò indicate quali antifermentativi, lavande gastriche, ecc.,. Questi risultati però si ottennero dopo aver migliorato *per mezzo delle iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale* le condizioni del sangue, giacchè prima gli stessi sussidi terapeutici mostrarono solo poca efficacia.

Ciò che c'interessa principalmente sono del resto gli *effetti delle iniezioni endovenose di citrato di ferro sul sangue*. Dopo solo tre iniezioni la emoglobina segnò un aumento da 55 a 90 per 100.

I globuli rossi erano normali all'entrata e crebbero di poco. Risultato che acquista un interesse ancor maggiore se si confrontano con quelli ottenuti nella stessa inferma lo scorso anno quando era degente in Clinica.

Colle cifre meglio che colle parole potrò porre in rilievo la superiorità del metodo da noi praticato.

#### Anno 1894.

- 25 aprile: Hb 50 per 100, eritrociti 4,900,000.
- 15-30 » : Cura colla ferratina per bocca.
- 1.º maggio: Hb 65 per 100, eritrociti 5,150,000.
- 1.º-7 » : Continua la cura colla ferratina.
- 7 maggio: Hb 65-70 per 100.
- 8-21 » : Cura colle pillole BLAUD modificate arsenicali (fino a 12 al dì).
- 3 giugno: Hb 85 per 100, eritrociti 4,970,000.

#### Anno 1895.

- 23 aprile: Hb 55 per 100, eritrociti 4,380,000.
- 24 » : 1.ª Iniez. end. gr. 0,10 citrato ferro ammoniacale.
- 25 » : Hb 70 per 100, eritrociti 4,440,000.
- 27 » : 2.ª Iniez. end. gr. 0,05 di citrato ferro ammoniacale.
- 28 » : Hb 80 per 100, eritrociti 4,340,000.
- 3 maggio: 3.ª Iniez. end. gr. 0,05 di citrato ferro ammoniacale.
- 4 » : Hb 90 per 100, eritrociti 4,400,000.

Sopra due fatti riferibili tanto a questa che alla precedente osservazione debbo fermarmi. Il primo concerne l'*esame delle urine*. Mi interessava di studiare il modo di eliminazione del ferro per questa via. Io trovai costantemente il ferro nelle urine emesse poco tempo dopo che si era praticata la iniezione e con reazione molto marcata che durava per tutte le prime 24 ore; nelle urine emesse dopo, la reazione andava scemando di intensità ed al terzo giorno generalmente più non si riscontrava od in minime tracce.

Questa osservazione contrasterebbe adunque con quelle di HAMBURGER e di LEPIQUE citate più sopra, i quali ammettono per osservazioni fatte sugli animali, che al massimo dopo 3 ore nel sangue non si trova più traccia del ferro iniettato.

Per la ricerca del ferro nell'urina mi servii della reazione col ferrocianuro di potassa con cui, acidificando, si ottiene se esiste ferro in quantità sufficiente del bleu di Prussia. Con questo mezzo non si possono svelare le piccole dosi che esistono nell'urina fisiologica per cui bisogna ricorrere a mezzi di ricerca più delicati.

Mi interessava inoltre di sapere se queste iniezioni *portassero eventualmente un'azione emolitica* perciò feci la ricerca della urobilina nelle urine. Tale ricerca è diventata pel contributo di molte osservazioni, tra cui amo ricordare quelle praticatesi in questa Clinica, una delle conquiste assicurate alla scienza. L'urobilina non segnò mai un aumento notevole del suo quantitativo. La prova del resto che la emolisi non avveniva in misura maggiore dell'ordinaria, m'era data in via indiretta anche dall'esame del sangue. I globuli rossi, anzichè diminuire, segnavano successivamente un lento, ma progressivo aumento.

Debo invece ricordare alcuni fenomeni successivi *alle iniezioni endovenose di ferro* che quantunque non gravi sono tali da non permetterne quell'uso che sarebbe desiderabile.

All'atto dell'iniezione di gr. 0,05 di citrato di ferro ammoniacale, la paziente avverte istantaneamente un forte senso di calore in tutto il corpo, il viso s'infiamma in un caso si ebbe annebbiamento di vista, diplopia ed a questi fatti fugaci segue un intenso pallore e senso di generale spossatezza. Circa mezz'ora dopo brivido, di freddo prolungato, accompagnato da violento tremito, cefalea, modico innalzamento termico, dopo circa 4 ore ordinariamente la fenomenologia si è completamente dissipata, la paziente riposa tranquilla ed il giorno dopo non ha che il ricordo della crisi superata. Con una iniezione di gr. 0,025 l'elevamento termico o non si ottiene od è lievissimo.

È pure degno di nota il fatto che a successive iniezioni l'organismo dimostra una certa abitudine, i fatti vanno scemando di intensità; inoltre che *i fenomeni sono tanto più spiccati quanto più grave è il grado di anemia*. La paziente contemplata nella osservazione 1.<sup>a</sup> dava infatti fenomeni più spiccati che l'altra dell'osservazione 2.<sup>a</sup>, non ostante si impiegassero dosi molto inferiori.

Ciò verrebbe in certo modo a rendermi ragione del come sia mancato nel coniglio, non anemizzato, qualunque segno di intolleranza.

Il modo scrupoloso con cui si è preparata la soluzione fa escludere, nel modo più decisivo, che si possano essere iniettati in circolo elementi tossici.

Potevansi questi fenomeni spiegare come un segno di un principio di intolleranza dell'organismo pel ferro?

La tossicologia ci insegna che anche il ferro, come tutte le sostanze che sono fornite di una certa azione sull'organismo animale e che in piccole quantità producono effetti medicamentosi, spiega azione venefica allorchè la quantità introdotta in un organismo è superiore a quella che potrebbe essere tollerata. L'osservazione e l'esperienza sono concordi nel dimostrare gli effetti velenosi delle preparazioni di ferro sugli animali e sull'uomo, ma la loro quantità dev'essere molto copiosa.

Si sa inoltre che il ferro preso isolatamente (limatura di marte, ad esempio) riesce innocuo, così il carbonato di ferro munito di un acido debolissimo.

Si potrebbe quindi pensare, secondo quanto afferma DE RENZI, che i fenomeni che dipendono dal veneficio nel caso di citrato di ferro, siano piuttosto che al ferro da riferirsi all'acido con cui si trova combinato.

La quantità però di acido che agirebbe nel nostro caso è tanto piccola che non mi azzardo proprio ad affermare se questo possa aver avuto parte nella fenomenologia più sopra riferita, senza tener conto poi che è un acido organico molto debole.

Si potrebbe anche pensare, per la istantaneità ed il carattere dei fenomeni presentati: quel subitaneo senso di fiamma al volto, seguito poi da intenso pallore, l'annebbiamento di vista, la diplopia ed il generale senso di prostrazione, ad un'azione speciale che spiegherebbe il preparato sul sistema nervoso centrale. È una mera supposizione che enuncio, dettata dal carattere speciale della fenomenologia osservata e dal modo di insorgenza.

Nella speranza di trovare un preparato che non presentasse gli inconvenienti del citrato di ferro, si ricorse all'*albuminato solubile di ferro*.

VACCHETTA, facendo ricerche fin dal 1884 quale potesse essere il preparato di ferro preferibile per essere iniettato nelle vene

a scopo curativo, giudicò questo albuminato il preparato da preferirsi. Presenta i vantaggi seguenti: è solubilissimo direttamente in soluzione fisiologica di cloruro di sodio, può bollire senza che si alteri, inoltre la soluzione si conserva a lungo inalterata non spiega la benchè minima azione coagulante sugli albuminoidi.

In un coniglio del peso di chilogr. 2 praticai dieci iniezioni endovenose di una soluzione di albuminato di ferro iniettandone gr. 0,10 per volta. L'animale non diede mai segno di intolleranza.

L'esame del sangue prima e dopo le iniezioni non fece notare un cambiamento notevole.

30 aprile 1895.

Esame del sangue (prima delle iniezioni).

Emoglobina . . . . .	50 per 100 Fl.
Globuli rossi . . . . .	4,500,000

11 maggio 1895 (dopo le iniezioni).

Emoglobina . . . . .	55 per 100 Fl.
Globuli rossi . . . . .	4,500,000.

Quel primo esame dev'essere considerato come l'espressione della quantità normale del coniglio, giacchè dagli esami numerosi che si sono praticati non si trovò mai un tasso di emoglobina superiore a 50 per 100, nè una quantità più alta di eritrociti.

E desiderabile che possa trovarsi un preparato il quale, non presentando alcun inconveniente, permetta delle iniezioni endovenose di ferro, tanto efficaci, una pratica più larga. Però questo albuminato non si ebbe ancora l'opportunità di sperimentarlo nell'uomo.

Ed ora come si spiega il *modo d'azione dell'arsenico e del ferro sull'organismo in generale ed in particolare sulla massa sanguigna?*

Le conoscenze impartiteci dalla fisiologia sulla sanguificazione, prima variamente discusse e poco accertate, hanno fatto, da poco più di un decennio, per il contributo di molti osservatori (NEUMANN, HAYEM, QUINCKE, FOÀ, SALVIOLI) e per opera specialmente del BIZZOZZERO, dei reali progressi.

Poco più di dieci anni fa, nulla di preciso si sapeva intorno alla produzione degli eritrociti, e si ammetteva che essi derivassero per trasformazione graduale dai globuli bianchi. L'unico argomento che appoggiava questa opinione era il non conoscere altro modo per spiegare la formazione dei globuli stessi. V'era persino chi credeva (ARNAT) che qualunque protoplasma indifferente potrebbe assorbendo, emoglobina, trasformarsi in globulo rosso (BIZZOZZERO).

La scoperta fatta da NEUMANN di globuli rossi nucleati nel midollo delle ossa, fu il punto di partenza di nuovi studii.

Poichè nei mammiferi a completo sviluppo i globuli rossi sono anucleati, così si dovette supporre che i globuli rossi nucleati fossero forme giovani. Del resto la quistione sul modo di origine dei globuli era ben lungi d'essere risolta. BIZZOZZERO, oltre ai globuli nucleati, trovò nel midollo osseo numerosi globuli in via di scissione indiretta o cariocinetica. Ciò dimostrava che i globuli rossi avevano vita autonoma.

Oggi è ben accertato (BIZZOZZERO) che in tutti i vertebrati durante la vita embrionale i globuli rossi si formano per trasformazione diretta delle cellule embrionali, poi si moltiplicano per scissione cariocinetica nel sangue circolante; questa funzione va localizzandosi in altri organi i quali variano per i diversi ordini di animali e che per i mammiferi è il midollo delle ossa.

Come è noto HAYEM (1) e con lui la scuola francese fan derivare gli eritrociti dal terzo elemento del sangue (ematoblasti) cui BIZZOZZERO (2) diede il nome di piastrine del sangue e di cui esso stesso mise in chiaro l'importanza patologica, dimostrando ch'esse costituiscono il principale componente del trombo bianco. Il loro valore fisiologico ci è tuttora sconosciuto.

Giova ora ricercare se i *globuli rossi nella vita extrauterina escano dal midollo delle ossa completamente evoluti o se, pallidi, assumano in altre parti la sostanza colorante*, se, in altre parole, la genesi degli eritrociti e della emoglobina possa considerarsi distinta.

QUINCKE e con lui la scuola tedesca, riferendo ai leucociti la genesi dei globuli rossi ammettono che questi si trasformino in

(1) *Archiv de Physiol.*, 1878-79.

(2) BIZZOZZERO, *Virch. Arch.*, Bd. XV, 1882.

emazie assumendo emoglobina, la quale avrebbe così una genesi distinta.

Questa combinazione avverrebbe specialmente nel fegato e le esperienze di LEHEMANN dirette a dimostrare la ematogenesi epatica per quanto ben concepite, per le controdimostrazioni di KÖLIKER han perduto ogni loro significato (1).

Le osservazioni di OBRASTZOW depongono in favore di questa genesi distinta dei globuli e della emoglobina.

NEUMANN al contrario ritiene che le cellule nucleate, da cui originerebbero nel midollo osseo gli eritrociti, contengono la emoglobina già prima di dare origine a questi.

Astrazione fatta dalla sede di origine delle emazie le osservazioni di MIDDELDORF (2) depongono decisamente per la *indipendente genesi dei globuli e del loro pigmento*.

Egli osservò che il quantitativo di emoglobina nei vasi afferenti ed efferenti del fegato subisce delle variazioni, ma non sono variazioni costanti così da potersene trarre in questo caso conseguenze per l'importanza che ha il fegato per la emoglobina del circolo.

Osservò inoltre che il sangue della vena lienale è più ricco in emoglobina che il sangue arterioso.

Il sangue della vena porta è più ricco in emoglobina di quello delle mesenteriche, deve quindi questa sua maggior ricchezza al contributo del sangue lienale. Da ciò egli conclude *che il pigmento sanguigno venga prodotto nella milza*.

Queste osservazioni hanno ottenuto la conferma di KRISUGER (3), il quale praticò l'analisi del sangue ricavato dall'arteria e dalla vena splenica sotto il punto di vista del loro contenuto in emoglobina.

Collo spettrofotometro dell'HUFNER trovò la ricchezza in emoglobina nella vena = 9,51 per 100, nell'arteria solo di 9,28 per 100. Il che porta a concludere che nella milza si produce emoglobina.

La funzione della milza può dividersi in due periodi: nel primo, l'embrionale, essa è organo emopojetico; in quello della vita extrauterina è invece organo di distruzione delle emazie. Si am-

(1) ALBERTONI, *Trattato di Fisiologia*.

(2) MIDDELDORFF, *Thèse de Dorpat*, 1883.

(3) KRISUGER, *Atti del III Congresso dei medici russi*.

mette che parte del pigmento accumulato nella milza venga usufruito dalle cellule di nuova formazione.

L'attribuire quindi due fonti distinte ai globuli ed alla emoglobina è scientificamente possibile (1). La teoria sostenuta dai succitati autori, suffragata da esperienze di molto valore, è molto seducente e per parte mia ho tendenza ad accettarla di gran cuore e ad essa darebbero un certo appoggio anche le mie esperienze, poichè se altrimenti fosse, non saprei come spiegare il fatto della diversa *azione elettiva dell'arsenico sugli organi formatori degli eritrociti e del ferro sulla produzione della emoglobina*. Con ciò non intendo di accettare assolutamente che la formazione della emoglobina sia una esclusiva formazione della milza o di altri organi, a me importa solo far rilevare il fatto che molto probabilmente questi due componenti essenziali del sangue hanno origine, se non in tutto, in parte almeno, in organi differenti.

Il fatto da parecchi osservatori notato (KOLLIKER, ECKER, KUMETZOW) che nei casi di splenectomia la crisi del sangue non subisce notevoli mutamenti, farebbe pensare che altri organi possono sostituire la milza nei suoi uffici in rapporto con la sanguificazione.

Dato quindi che il midollo delle ossa sia l'organo formatore delle emazie, parmi logico pensare che l'azione dell'arsenico sul sangue si traduce in un'*azione stimolante sul midollo delle ossa*, non intendo con ciò per nulla di escludere che qualora, come, ad esempio, in alcune gravi forme di anemia, riprendendo alcuni organi la loro funzione embrionale in rapporto colla emopoiesi, l'arsenico non possa avere anche su questi l'azione stimolante suaccennata. Non ho nessun dato per sostenere questo, ma è una semplice ipotesi che non contrasta coi risultati da me ottenuti.

*L'arsenico non stimola la produzione della emoglobina, anzi sotto l'uso di questo medicamento essa si mostra diminuita.*

(1) Il presente lavoro era già in corso di stampa, quando ebbi opportunità di vedere una tesi sperimentale uscita dal Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Torino, nella quale il dott. TARCHETTI tra le altre cose conclude: « che la rigenerazione della emoglobina nel campo della fisiopatologia è legata a condizioni diverse da quelle che regolano la riproduzione dei globuli rossi ». (*Archivio per le scienze mediche*, vol. XX, n. 3).

Se rimanendo invariato il numero degli eritrociti, la quantità della emoglobina fosse diminuita, si potrebbe senz'altro concludere per una reale perdita della sostanza colorante del sangue; essendo invece la diminuzione della emoglobina accompagnata da un aumento di eritrociti, era piuttosto da pensare se quella diminuzione non fosse più apparente che reale, se cioè la stessa quantità di emoglobina si fosse distribuita su di un numero maggiore di eritrociti, diminuendo così la ricchezza globulare e per conseguenza il valore globulare.

La diminuzione della emoglobina dalle osservazioni esposte non appare mai tanto forte da far pensare ad una reale perdita di sostanza colorante.

Non si notò mai aumento di urobilina nelle urine.

Potrebbe pensarsi, ciò che ammettono OTTO e MURRI (1), che i globuli rossi di nuova formazione, qualunque sia la causa che ne stimoli la produzione, sono poveri di emoglobina, sono globuli infantili che hanno bisogno di compiere la loro evoluzione. Questa sarebbe poi favorita soprattutto dal ferro.

Riguardo poi al *meccanesimo di azione del ferro sul sangue* si fanno tre ipotesi (2): che il ferro traversando l'organismo sia direttamente fissato dalle emazie, o che lo sia indirettamente per opera degli organi emopoietici, o che finalmente questo medicamento produca nel suo passaggio attraverso al circolo e gli organi semplicemente un'azione eccitatrice dell'ematopoesi.

Le osservazioni fatte sul destino del ferro nell'organismo hanno portato a ritenere che il ferro trasformato in una preparazione albuminosa alcalina, in gran parte venga eliminato, in parte rimanga nell'organismo e probabilmente si depositi nel fegato.

JACOBI e GOTTLIEB infatti, come già dissi, lo trovarono assai ricco in ferro dopo la introduzione di questa sostanza; si sa inoltre che iniettando ferro direttamente nel sistema portale, nell'urina non si trova la reazione che leggerissima e passeggera.

Generalmente si ammette che dal fegato il ferro, come materiale di riserva, ritorni poi in circolo per i bisogni del sangue.

(1) MURRI, *L'azione del ferro nelle clorotiche e la Fisiologia della clorosi*, 1894.

(2) HAYEM, *Come agisce il ferro nelle anemie*, Parigi, 1879.

*Ma in che modo dal ferro si passi alla emoglobina non è ancora conosciuto (BERNATZIK) (1).*

L'ipotesi di una formazione per sintesi della emoglobina dal ferro introdotto, per quanto non accolta dalla maggior parte degli scienziati, trova un certo appoggio dai risultati delle nostre esperienze.

Le più recenti ricerche però fatte dal dott. DE FILIPPI (2) in continuazione ai lavori di STENDER, GLAEVEKE, SEMOJLOFF e LIRSKI avrebbero dimostrato che il ferro venga in parte eliminato dai reni e dall'intestino, in parte fagocitato dai leucociti che lo depositerebbero libero nel midollo osseo, milza e ghiandole linfatiche.

Non sono giunte però a porre in chiaro *se questo ferro venga in tutto od in parte utilizzato per la ematopoesi.*

#### CONCLUSIONI.

Il concetto tutto teorico di coloro che ammettono nell'arsenico e nel ferro un'azione distinta sulla vita del sangue riceve dai risultati sperimentali da me ottenuti una luminosa conferma. Gli elementi del sangue che nelle anemie sono alterati: eritrociti ed emoglobina, trovano nell'arsenico e nel ferro i mezzi della loro reintegrazione.

*All'arsenico spetta veramente il valore di ricostituente globulare, al ferro quello di ricostituente emoglobinico.*

Cade quindi la ipotesi di coloro che di questi due medicinali fanno dei rimedi tonici di cui la azione ricostituente sul sangue sarebbe soltanto indiretta; cioè come fatto successivo del loro effetto ricostituente sull'intero organismo, come lo potrebbero essere le cure igieniche, la buona alimentazione e simili. Questo non può ammettersi. Da quello che ho osservato sono autorizzato ad attribuire all'arsenico ed al ferro il *valore di ricostituenti diretti del sangue* non solo, ma ciascuno di questi rimedi ha una indicazione distinta in questo lavoro ricostituente, corrispondente alla duplice causa produttrice dei globuli rossi perfetti.

(1) EULENBURG, *Diz. di Medicina* 1. E.

(2) DE FILIPPI, *R. Accad. di Medicina di Torino*, 3 maggio 1895.

In quelle forme di anemia in cui l'esame ematologico dimostra una diminuzione più o meno forte di emoglobina ed in cui il numero degli eritrociti è, o normale, o di poco inferiore alla norma, tipo la clorosi, è indicato il ferro. Dove invece il potere formativo degli eritrociti si mostra depresso ed il numero di questi inferiore al quantitativo di emoglobina, cosicchè il valore globulare può apparire superiore all'unità (pur essendo anche il tasso in emoglobina notevolmente diminuito), forme di anemie gravi, tipo l'anemia perniciosa progressiva, bisogna ricorrere all'arsenico. Riguardo a quest'ultima forma però enuncio una semplice ipotesi, perchè non ho esperienze mie onde convalidare tale asserto.

Ferro ed arsenico si associano a completare la guarigione, ma l'uno non deve essere sostituito all'altro indifferentemente, *l'indicazione per entrambi è ben netta*, l'uso d'ognuno d'essi deve essere scientifico e non empirico.

Che quest'azione l'arsenico ed il ferro possano spiegarla qualunque sia la via con cui essi arrivano in circolo pare ammissibile. La iniezione endovenosa però, ponendo il rimedio in condizioni più favorevoli per esplicare la propria azione, rappresenta il modo più adatto per produrre tali effetti sul sangue.

Mi mancano per l'arsenico osservazioni sufficienti per poter dichiarare il metodo delle iniezioni endovenose di assoluta superiorità; è però un fatto che la guarigione delle ammalate si ottenne in un periodo di tempo più breve.

Le iniezioni endovenose di arsenico, preparando, quasi direi, l'organismo alla cura marziale, rendono questa, anche se praticata per bocca, più efficace, più rapida ed i pazienti atti a tollerarne dosi altissime (osservazioni 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> arsenico).

Le iniezioni endovenose di ferro segnano decisamente un notevole vantaggio sugli altri metodi di somministrazione coi quali gli effetti sul sangue sono molto lenti. A noi fu possibile di ottenere, dopo ciascuna iniezione, l'aumento di oltre  $\frac{1}{10}$  della emoglobina totale e dopo poche iniezioni portare questa al tasso normale, conformemente a che le condizioni delle ammalate rapidamente migliorarono (osservazioni 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> ferro).

La lentezza con cui cogli ordinari mezzi di somministrazione si ottengono gli effetti dalla cura marziale è da riferirsi, come sappiamo, alla piccola quantità del medicamento che viene assorbito; questi effetti sono tanto maggiori quant'è maggiore la

quantità che si assorbe, ma per ottenere ciò bisogna sovraccaricare il ventricolo degli infermi di dosi che molto spesso non sono tollerate.

L'iniezione endovenosa garantisce gli effetti del ferruginoso impiegato, e dimostra, ciò che ha il massimo valore per la terapia, come sia *piccola la quantità di ferro necessario ad ottenere gli effetti sul sangue*, e come coll'ordinario mezzo di somministrazione si sprechi, dal punto di vista del vantaggio che può venirne al malato, una grande quantità del medicamento.

Le iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale producono fenomeni d'intolleranza i quali non ne permettono un uso molto largo. Può con sicurezza enunciarsi che *i fenomeni di intolleranza sono tanto più accentuati, quanto più grave è il grado di anemia*.

Si è notato però che, col migliorare le condizioni degli infermi, questi fenomeni vanno scemando di intensità fino a scomparire.

Dato appunto le turbe non indifferenti che apportano queste iniezioni, è *consigliabile l'uso di dosi minime*, specialmente nei casi gravi, nell'inizio della cura, *mantenersi molto al disotto di un centigrammo di citrato di ferro per ogni iniezione*.

Tra le forme da me trattate colle iniezioni endovenose arsenicali e ferruginose vi furono casi di clorosi grave e che datava da un'epoca non più recente, gli effetti ottenuti furono soddisfacentissimi.

Molti non trovano giustificato di iniettare nelle vene i medicamenti in quei casi in cui altri mezzi possono portare egualmente a guarigione e ciò si obietta appunto per le forme lievi di anemie.

Per parte mia ho osservato che le iniezioni endovenose (mi riferisco specialmente a quelle di arseniato di soda più largamente impiegate) non hanno mai dato luogo ad inconvenienti, per cui il metodo delle iniezioni endovenose dovesse praticarsi con una certa temperanza; che le ammalate preferivano queste alle iniezioni sottocutanee o parenchimali per l'assenza completa del dolore.

Se penso poi, ciò che logicamente deve ammettersi, che questo mezzo possa essere utilmente impiegato nelle forme di anemia gravissima in cui è urgente il bisogno della ricostituzione del sangue, in cui i mezzi che possono favorirla difficilmente arrivano altrimenti nel circolo, *l'avere aperto questa via e dimo-*

*strato i vantaggi di tali iniezioni endovenose, spero che possa trovare nella pratica un'utile applicazione.*

A ciò io indirizzo i miei voti, e chiudo facendo l'augurio che a tutti gli sforzi, a tutti i lavori della scienza nostra, il cui scopo supremo è di alleviare le umane sofferenze, ognora risponda il successo.

Mi è grato dover esprimere sincere azioni di grazie all'illustrissimo signor prof. ALBERTO RIVA per avermi indirizzato in queste mie ricerche, ed all'egregio dott. CAMILLO VERDELLI aiuto clinico, che, oltre assegnarmi l'argomento di queste indagini, mi fu sempre cortese di preziosi suggerimenti.

2681





