



DALL'ISTITUTO DI MATERIA MEDICA E FARMACOLOGIA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI

Intorno all'uso del fermento d'uva in medicina ⁽¹⁾

STUDI E RICERCHE ORIGINALI DEL PROF. G. CORONEDI

(In collaborazione con il dott. A. ROVASIO ed A. AROMANDO, allievi interni)

I prodotti elaborati dal chimismo cellulare sono di uso assai comune come rimedi e la loro storia, sotto tale aspetto, rimonta ai primordi della terapia, cioè al periodo dell'osservazione empirica, che rappresenta la primogenitrice della odierna materia medica. Solo in tempi relativamente vicini a noi, la chimica, la fisiologia e la farmacologia hanno potuto ricostruire, su basi scientifiche, l'esperienza terapeutica bruta degli antichi medici e così l'arte salutare si è avviata per il cammino diritto, destinato a condurla verso lo scopo che si propone.

Di pari passo con questo enorme lavoro di analisi, nato e cresciuto negli istituti sperimentali, si è arricchito il patrimonio dei rimedi; a fianco dei glucosidi e degli alcaloidi, derivati dalle piante, sono comparsi i prodotti di origine animale, l'impiego di cui, nella vecchia medicina, si fondava esclusivamente sopra pregiudizi e superstizioni, quale, p. e., il somministrare polmone di cervo o di volpe agli asmatici, ecc.

La *forza medicatrice della natura*, con veste nuova, è riapparsa alla luce come *organoterapia* e *sieroterapia*, branche della terapia naturale razionale, che si basano sostanzialmente su la secrezione cellulare normale o provocata dai prodotti microbici. Il celebre concetto sequardiano, relativo alla secrezione interna cellulare, doveva dunque rappresentare, non solo il germe di un nuovo grande capitolo di fisiologia e di patologia, ma doveva altresì aprire un campo fecondo di risultati anche alla medicina curativa.

La *Zimoterapia* è sorta essa pure quale ramo dal grande tronco della terapia naturale.

(1) Il presente lavoro lievemente ridotto, sarà quanto prima pubblicato in una delle più diffuse e più note Riviste mediche italiane.

I *fermenti*, che hanno attratto ed attraggono sempre l'attenzione del biologo, oggi interessano perciò al sommo grado anche il medico, il quale sfrutta con vantaggio la singolare attività specifica di queste sostanze d'origine cellulare, nel trattamento delle più svariate infermità. Caduta ormai l'artificiosa distinzione che un tempo si faceva fra *fermenti organizzati e non organizzati o fermenti solubili*, (*enzimi, zimasi, diastasi*) in quanto la proprietà fermentativa caratteristica nell'un caso e nell'altro è in modo esclusivo collegata al potere che ha la cellula di preparare il fermento solubile, il quale può conservare la propria virtù anche indipendentemente dalla cellula stessa da cui deriva, lo studio scientifico dell'argomento ne è rimasto facilitato ed ha finito per guadagnare molto terreno.

Ma prima di inoltrarci in questo, crediamo opportuno di chiarire i punti sopra accennati, che si riferiscono assai da vicino al nostro lavoro.

Si chiamavano *fermenti figurati od organizzati*, p. e., i *batteri e le cellule del lievito* e si riteneva che i rispettivi processi di fermentazione fossero una cosa sola con la vita di simili organismi; al contrario, si chiamavano *fermenti solubili od enzimi*, sostanze di origine cellulare ma sopravvivenenti alla cellula madre loro e da questa separabili, p. e., la *pepsina* del succo gastrico, ecc. Se non che mentre si riuscì a dimostrare la possibilità che dai primi vengano escreti nell'ambiente esterno degli enzimi attivi, perfettamente simili nel modo di agire a quelli di origine glandolare sopra ricordati, si poté ottenere, mediante distruzione del corpo cellulare, l'enzima da fermenti organizzati, che in vita lo trattengono tenacemente nel loro protoplasma.

Così noi sappiamo che la cellula del lievito cede al mezzo culturale l'*invertina*, mentre la *zimasi alcoolica*, od *alcoolasi*, fu ottenuta da Büchner solo a patto di macinare il lievito con sabbia e di sottoporlo ad alta pressione: l'*invertina* rappresenta dunque un *enzima extra-cellulare* e l'*alcoolasi* un *enzima intra-cellulare* (1).

Le nostre conoscenze intorno ai fermenti ed alle fermentazioni, dal punto di vista chimico e fisiologico, sono ormai abbastanza complete ed estese, pur rimanendo ancora nel buio la natura di quelli, e l'industria ha già tratto partito dalle notizie intorno all'argomento per diverse applicazioni. Ma se si eccettuano gli *enzimi digestivi*, ottenuti allo stato di purezza dagli apparati glandolari corrispon-

(1) Cfr.: P. BYLA. — *Les produits biologiques médicinaux*. — (I. ROUSSET. Paris, 1905). — C. OPPENHEIMER. — *Die Fermente und ihre Wirkungen* — (F. C. W. VOGEL. Leipzig, 1903). — F. CZAPEK. — *Biochemie der Pflanzen*. (G. FISCHER. Jena, 1905).

denti e che si trovano nel commercio farmaceutico, bisogna convenire che molto, se non tutto, ancor rimane da fare circa alle applicazioni possibili dei fermenti alla terapia.

E quel tanto che ne sappiamo sin qui equivale piuttosto al frutto dell'empirismo che a quello della ricerca scientifica. Mancano quasi del tutto dati precisi intorno all'azione fisiologica dei fermenti, considerati come farmaci, su l'organismo degli animali e dell'uomo in stato di salute, mentre qualche esperimento clinico indurrebbe ad apprezzarli come rimedi efficaci nella cura di alcune malattie.

Poste tali premesse, si comprende perchè, non ostante le raccomandazioni da quarta pagina, la zimoterapia sia rimasta di gran lunga indietro all'organoterapia od alla sieroterapia, che hanno fondamento troppo solido per temere un crollo più o meno lontano.

Le circostanze: 1^a che l'odierna tendenza della terapia razionale è rivolta a ricercare negli organismi viventi i rimedi contro le malattie — 2^a che la farmacologia a tutt'oggi è, si può dire, rimasta estranea a simile lavoro, specialmente in quanto concerne la zimoterapia — furono quelle che ci indussero ad intraprendere uno studio metodico intorno all'argomento, con il quale si intitola la presente memoria. Da due anni noi siamo occupati in così fatto genere di indagini sperimentali e cliniche di cui, in modo preliminare, già furono riferiti alcuni risultati (1). E adesso più estesamente, benchè sempre in forma riassuntiva, intendiamo esporre i numerosi dati ottenuti col lungo e paziente lavoro, non senza prima ringraziare la Ditta C. Erba — concessionaria per la vendita del *Fermento puro di uva*, destinato all'uso terapeutico e preparato nel Laboratorio zimotecnico italiano di Scandicci (Firenze) — la quale generosamente mise a nostra disposizione il costoso materiale necessario alle ricerche.

La cura dell'uva (*ampeloterapia*) non ostante lo scetticismo dei farmacologi, i quali si spinsero fino a negare i fatti solo perchè non riuscirono a trovarne l'interpretazione (2), ha sempre goduto stima e favore presso il pubblico ed i pratici, massime contro alcuni stati morbosi, come l'obesità, la gotta, la costipazione cronica, la congestione epatica, ecc. Volendo sapere il perchè dei benefici ottenuti, sino

(1) R. LUZZATTO. — *L'eliminazione dell'acido solforico totale e coniugato sotto l'azione del fermento d'uva*. (Archivio di Farmacologia e Terapeutica, Vol. XIII).

G. CORONEDI. — *Intorno all'uso del fermento d'uva in medicina*. (Rivista critica di Clinica medica, 1907).

(2) NOTHNAGEL e ROSSBACH. — *Nuovi elementi di Materia medica e Terapia*. (Trad. di A. PAVONE, G. JOVENE, Napoli, 1887).

a pochi anni addietro si invocavano principalmente i dati forniti dall'analisi chimica dell'uva, accordando grande importanza agli acidi organici, parte liberi, parte salificati con le basi, allo zucchero, ecc., capaci di provocare scariche alvine abbondanti ed in conseguenza sottrazione di acqua e di materiali nutritivi all'organismo. In ogni caso mentre all'ampeloterapia si negava ogni azione specifica, naturalmente si rilevava che l'uva può essere sostituita da comuni rimedi farmaceutici, tanto più considerando la impossibilità di eseguire la cura in tutte le stagioni dell'anno. Nò si credeva lecito di escludere, fra i fattori dell'azione terapeutica, le buone condizioni igieniche, nelle quali si trovavano i pazienti presso i luoghi di cura, soprattutto in Germania.

Ma il problema mutò completamente aspetto quando si cominciò a rivolgere l'attenzione al *fermento dell'uva* come possibile agente curativo, che si ingerisce insieme con quest'ultima. E qui conviene ricordare, per intenderci, i classici studi dal Pasteur intorno alla biologia dei microrganismi, che funzionano come agenti della fermentazione. Le cellule del fermento si trovano tanto sull'uva matura quanto sul grappolo, ove sono trasportate dal vento e dagli insetti che le raccolgono dal suolo, in cui quelle passano la loro vita durante la stagione invernale. Sarebbe tuttavia erroneo fermarsi a questo punto senza tener conto della possibilità che, nel meccanismo dell'azione terapeutica, oltre alla zimasi già ricordata, intervengano altri enzimi eventualmente contenuti nella cellula, *enzimi proteolitici*, *ossidasi* ed *idrogenasi*. Infine, per esser completi, conviene aver presente la composizione chimica del lievito stesso, e, massime, la sua ricchezza in *fosforo*, che può raggiungere anche la cospicua proporzione del 50 e più % di ceneri, fosforo che si trova nella cellula sotto forma di combinazione organica fisiologica.

Avanti di addentrarci nel nostro studio sopra l'azione fisiologica e terapeutica del fermento d'uva, è tuttavia indispensabile, a scopo di orientazione, dare un cenno del *lievito di birra*, che è stato da principio introdotto in medicina, e che solo in questi ultimi tempi ha trovato un sostituto nel fermento di cui noi ci occupiamo. Questa specie di esame storico succinto servirà d'altreonde a spianare la via alla interpretazione dei fatti osservati da noi stessi e dai nostri predecessori, tenendo conto della stretta parentela intercedente fra il fermento d'uva ed il lievito di birra, così dal punto di vista biologico, come sotto l'aspetto farmacologico e terapeutico.

Al solito, l'uso del *lievito di birra* ebbe origine dal caso: infatti esso rappresentava un rimedio popolare contro alcune malattie cutanee e specialmente contro la furunculosi, in base alle maravigliose

guarigioni empiriche, ottenute dagli operai addetti alle fabbriche di birra. I medici si misero alla prova, i risultati apparirono sempre più incoraggianti e furono poi anche resi di pubblica ragione, formando una vera e propria letteratura, che noi non potremmo esporre nei particolari onde non uscir dal tema: ci limitiamo a rimandare il lettore, desideroso di saperne in proposito, alla memoria del PANICHI (1), ricca di notizie su l'argomento e raccolte con la maggiore accuratezza ed insieme ad alcune opere di carattere sintetico-critico e sperimentale, come quelle del Maramaldi (2), del Byla (3), del D'Herbomez (4), intorno all'uso terapeutico del lievito di birra, ecc.

Come era da prevedere, la pratica non fu presa in seria considerazione dai medici se non quando le conoscenze sulla natura e le proprietà dei lieviti ebbero raggiunto il necessario sviluppo per opera degli sperimentatori.

Nei primi tempi entrarono in terapia i *lieviti freschi*, provenienti dalle fabbriche di birra o di pane, preparati che contengono invertina, alcolasi, diastasi, enzimi proteolitici, oltre ad ossidasi e riduttasi. Ben presto, per altro, si riconobbero gli inconvenienti di tali lieviti, vale a dire anzitutto l'incostanza e la variabilità di azione, l'impurezza e la facilità con la quale, andando in putrefazione, posson dar luogo a disturbi talvolta assai gravi e pericolosi. Non molto maggior fortuna toccò poi ai *lieviti secchi*, in quanto non offrono neppure essi assoluta garanzia, così rispetto al potere fermentativo, come, ed ancora più, rispetto al valore terapeutico: d'altronde la difficoltà di conservarli in buono stato per lungo tempo, costituisce pure uno svantaggio non indifferente.

Chi volesse annoverare tutte le malattie contro le quali è stato messo alla prova il lievito di birra, dovrebbe scrivere un volume. Basti dire che esso, rimanendo a quel che si dica, rappresenterebbe, nè più nè meno, che un rimedio buono per tutti i mali! Il che, secondo quanto si poteva prevedere, ha finito per nuocere seriamente alla causa e per far nascere discredito e scetticismo, altrettanto ingiustificati, quanto gli entusiasmi fanatici relativi al nuovo sistema di cura, che pure aveva tratto origine da dati di fatto discutibili finchè si vuole nella interpretazione, ma non certo nella loro reale esistenza.

(1) R. PANICHI. — *Il lievito della birra nella cura della furunculosi*. (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1901).

(2) L. MARAMALDI. — *Azione terapeutica del fermento puro di uva* (Giornale internazionale delle scienze mediche, 1904).

(3) BYLA. (L. c.)

(4) L. D'HERBOMEZ. — *Étude synthétique de l'emploi de la levure de bière en thérapeutique*. (Thèse de Paris, 1904).

Le *malattie della pelle*, ed in particolar modo la *furunculosi*, rappresentano senza dubbio il campo di azione più noto e più abbondante di risultati per il lievito di birra: il Brocq, p. e., nel 1899 scriveva che in seguito a prove sperimentali egli « era tentato ad affermare che il lievito fresco è per la furunculosi uno specifico altrettanto buono quanto il mercurio per la sifilide e la chinina per la malaria » (1). Nelle *dermatosi suppurative* gli effetti terapeutici del lievito si mostrano sempre evidenti, quantunque meno pronti e meno notevoli che nella furunculosi e così pure si osserva per l'*ere-sipela* ed il *raïolo*.

Nelle *affezioni degli organi digerenti* (dispepsie flatulente, gastroenterite, stitichezza abituale, ecc.) sembra accertata l'utilità del rimedio e così parrebbe si potesse affermare anche del *diabete*: la virtù che ha il fermento contro quest'ultima malattia, troverebbe una spiegazione sulla quale dovremo tornare più tardi.

Del resto non v'ha terreno della patologia in cui il lievito di birra non sia stato sperimentato quale rimedio: si giunse sino alla peste, alla tubercolosi ed al cancro!

Per valutare esattamente i criteri che hanno condotto a sostituire al lievito di birra il *fermento d'uca* nell'uso medico, è necessario fissare la nostra attenzione su alcuni punti, che adesso cercheremo di illustrare:

1.° — Abbiamo già accennato alla difficoltà pratica, assai grave, di ottenere e di conservare puro il lievito di birra, destinato all'applicazione terapeutica; d'altronde è assolutamente necessario che il preparato, non solo dal punto di vista dell'efficacia, ma anche da quello dell'igiene, offra intera garanzia di selezione e quindi di purezza sia all'istante della somministrazione come a quello dell'uscita della fabbrica, che lo lancia in commercio. Converrebbe perciò in ogni caso preferire al lievito i fermenti da esso isolati.

2.° — Gli inconvenienti, che si presentano nell'uso terapeutico esteso di tali preparati, se nella generalità dei casi non appariscono per lo meno rilevanti, di fatto non cessano di verificarsi, massime dovendo (quale è la regola) prolungare la cura e finiscono per infastidire e stancare i pazienti: le eruttazioni, le vomiturizioni, il meteorismo e la diarrea si osservano con assai grande frequenza e non è raro il caso, in cui il medico si veda costretto ad interrompere

(1) Cfr. D'HERBOMEZ. (L. c.)

il trattamento. Il sapore e l'odore dei preparati commerciali, a base di lievito di birra, non riescono sempre graditi, anzi talora per essi nasce una vera ripugnanza, che non sempre è facile di superare.

3.º — *Le proprietà terapeutiche del lievito sono strettamente collegate alla sua virtù fermentativa.* Questo principio è fondamentale e deve essere tenuto nella maggiore considerazione. Pure non escludendo la probabilità che una parte dei benefici ricavati dalla cura, possa eventualmente essere ascritta alla composizione chimica del preparato, noi dobbiamo in prima linea assicurarci che esso sia biologicamente attivo non solo avanti di somministrarlo, ma anche durante il suo passaggio attraverso il tubo digerente.

Il saggio del lievito, fuori dell'organismo, riesce relativamente facile e può con discreta sollecitudine fornire la certezza richiesta sulla bontà del preparato in esame. La questione diviene assai più difficile e complicata nel secondo caso, vogliamo dire quando si intenda verificare se il fermento si mantiene attivo dopo la ingestione. A risolvere il quesito, occorre esaminare da un lato le condizioni fisiologiche indispensabili perchè il lievito conservi il proprio potere fermentativo e, dall'altro, quelle che esso va ad incontrare passando dalla bocca allo stomaco e poi all'intestino.

Gli insuccessi non infrequenti della zimoterapia, anche in forme morbose nelle quali di solito si ottengono i migliori risultati, dipendono, molto probabilmente, o dall'uso di fermenti inattivi, o dalla circostanza che questi sono divenuti tali in seguito alle condizioni incontrate nell'ambiente interno dell'organismo.

Si domanda ora: quali sono le condizioni naturali di sviluppo del lievito di birra?

Mezzo di cultura neutro, o quasi neutro, temperatura non molto superiore a quella dell'ambiente, oltre, s'intende, a quelle condizioni che assicurano i processi nutritivi e la respirazione cellulare. Tolto il lievito dal mosto, cessa naturalmente la sua evoluzione.

Seguiamo adesso il preparato nelle sue vicende attraverso il tubo gastro-intestinale.

La saliva, con la quale viene a contatto da principio, non ne altera l'attività; al contrario, nello stomaco, la reazione intensamente acida del mezzo, dovuta ad un acido minerale energico quale l'acido cloridrico, la presenza di un enzima proteolitico quale la pepsina, insieme con una temperatura troppo elevata, rappresentano condizioni assolutamente sfavorevoli alla vita stessa ed allo sviluppo del lievito di birra, il quale, di conseguenza, non tarda a divenire meno attivo, poi inattivo del tutto; nè può sfuggire alla sorte se non a patto di penetrare con sollecitudine nell'intestino, ove, come si vedrà fra breve, trova migliori condizioni di esistenza, che all'esperimento diretto è riuscito di dimostrare.

L'*invertina* si conserva attiva anche in mezzo acido, purché, per altro, l'acidità sia debole, mentre sopporta assai bene la temperatura gastro-enterica ed il cloruro di sodio ne agevola la proprietà caratteristica, facendo così equilibrio all'azione rallentatrice degli alcali rispetto a quest'ultima.

La temperatura *optimum* per l'*alcoolasi* in soluzione corrisponde presso a poco a 35° e la zimasi trova le migliori condizioni per agire in mezzo neutro od alcalino, mostrando di non resistere che ad una acidità assai limitata.

Premesse tali nozioni, chiara apparisce la possibilità che nello stomaco, specialmente nei casi di iperacidità, il lievito incontri la sua tomba e quindi fallisca allo scopo terapeutico per ottenere il quale viene introdotto: solo su quel tanto che è sfuggito alla morte, noi dunque possiamo contare.

Scoprire la maniera di rendere il lievito indifferente di fronte alla elevata temperatura ed alla forte acidità del succo gastrico, al segno da mantenersi vivo e vitale, doveva perciò equivalere ad una importante conquista pratica e scientifica ad un tempo, offrendo il destro di indagare con maggiore sicurezza il meccanismo della zimoterapia in atto.

Gli sforzi diretti a conseguire tale risultato hanno in verità conseguito il successo che meritavano e sono partiti dalla sostituzione del *fermento d'uva* al lievito della birra (Jacquemin). Procedendo con i necessari criteri, desunti dalla fisiologia, il primo, selezionato ed ottenuto puro, è parso preferibile al secondo, in quanto ne poteva riuscire più agevole l'adattamento graduale alle condizioni dell'ambiente gastrico umano. A fine poi di permettere al fermento, non solo di continuare a vivere, ma anche di proseguire nel suo sviluppo, è stata messa in esecuzione l'idea felice di somministrare unitamente alle cellule vive ed attive, il loro mezzo culturale, che alla sua volta, secondo quanto illustreremo con particolari nel seguito, può divenire utile anche all'organismo dell'ospite, dati i materiali nutritivi in esso contenuti.

Al chiarissimo prof. Pichi della R. Scuola di Viticoltura e di Enologia in Conegliano (al quale Collega esprimiamo qui la nostra gratitudine per le preziose informazioni forniteci sul materiale di esperimento) spetta il merito di aver diretto il Laboratorio zimotecnico italiano nella preparazione del *fermento puro di uva umanizzato per l'uso medico*, quale oggi è messo in commercio da C. Erba di Milano.

La natura della nostra pubblicazione ci vieta di entrare nelle particolarità zimotecniche dell'argomento, al quale la singolare perizia dell'Autore ha portato così rilevante contributo e ci fermiamo esclu-

sivamente alle notizie che interessano la farmacologia e la terapia e che si ricavano dalle opere speciali sui lieviti (1).

Il fermento alcoolico, selezionato, umanizzato, terapeutico (*Saccharomyces ellipsoideus*) fu scelto dal Pichi fra i più attivi della sua collezione, iniziata già nel 1888, così dal punto di vista del *potere fermento* come da quello della *gemmazione*, adattato a vivere a temperature oscillanti da un minimo di 5° ad un massimo di 45° con lunga accostumazione alla temperatura di 36°-37° e pure sperimentato in ambiente acido per acido cloridrico, nelle proporzioni corrispondenti ed anche superiori a quelle che normalmente si riscontrano nel succo gastrico dell'uomo; e nel medesimo tempo, fu adattato all'ambiente intestinale. A tali ricerche, lunghe e pazienti, hanno fatto riscontro quelle, non meno laboriose, intorno alla preparazione del mezzo culturale liquido più confacente allo scopo, atto, cioè, a prestarsi alla vita ed allo sviluppo abbondante dei germi in esso seminati, alla temperatura ordinaria di una stanza, a mantenersi inalterato indefinitamente ed a riuscire gradito al gusto quanto una vera e propria bevanda alcoolica, leggera, gradevolmente acidula, di uso comune.

La preparazione medicinale si presenta sul mercato in due recipienti: uno grande, che, per intenderci, chiameremo A, contenente un litro di *liquido nutritivo*, — uno piccolo, B, contenente il *fermento puro*. Deve essere conservata con cautela in luogo fresco, se si vuole che si mantenga per lungo tempo inalterata. Quando si vuol farne uso, bisogna aprire la bottiglia A e versarvi il contenuto della B, agitando ad intervalli il miscuglio ed evitando di chiudere ermeticamente l'orificio della prima, limitarsi a ricoprirla con il tappo stesso. Ciò fatto si abbandona il liquido alla fermentazione, lasciandolo per tre o quattro giorni avanti di farne uso, in una stanza a temperatura variabile dai 15° ai 30° gradi.

Trascorso questo termine, si può esser certi di disporre di un lievito alcoolico recente, in continuo germoglio, attivissimo e senza altro si inizia la cura.

Il preparato si somministra due volte al giorno, da mezz'ora ad un'ora avanti il pasto: cc. 20 — 40 pro dosi, — cc. 40 — 80 pro die e più, a seconda dei casi, avvertendo che per il dosamento serve in pratica il bicchierino (della capacità di circa cc. 20) che va unito al recipiente B. Prima di misurare il miscuglio, è opportuno agitarlo delicatamente. La quantità indicata del rimedio si prende diluita

(1) Cfr. E. KAYSER. — *Les levures etc.*, (II^e édition — MASSON et C.^{ie}, 1905. Paris) — A. JOERGENSEN. *Les microorganismes de la fermentation*. (II^e édition — SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES, 1899. Paris).

in mezzo bicchiere d'acqua zuccherata: a tale proposito conviene rilevare la opportunità di non eccedere nella quantità dello zucchero (non oltre gr. 5), l'aggiunta di cui non ha solo scopo correttivo, ma anche quello di conferire alla cultura nuovo materiale suscettibile di fermentazione. La bibita allora si presenta come un liquido torbido, di colore giallo paglierino, leggero, spumeggiante, di sapore gradevole, dolce ed acidulo, che ricorda molto quello del vino di Champagne.

In tante esperienze, che sono sempre lunghe, poichè la cura deve essere protratta per molti e molti giorni consecutivi, talora anzi per mesi, noi non abbiamo mai osservato, sia negli adulti, sia nei bambini, segni di ripugnanza e di intolleranza per il rimedio.

Ricordiamo solo il caso di una malata nevrotica, nella quale, a principio di cura, si ebbero a lamentare lievissimi e fugaci accessi di gastralgia: bastò tuttavia diminuire la dose, perchè il disturbo scomparisse e la cura potesse riprendere il suo corso con le regole ordinarie indicate.

* * *

Abbiamo già accennato che, stando alla *réclame*, il fermento d'uva dovrebbe essere una specie di panacea, ed abbiamo anche visto come simile argomento abbia finito per nuocere al giusto credito della zimoterapia, quasi relegandola nella cerchia dell'empirismo e della ciarlataneria. A voler rimettere la questione a posto occorreva quindi, innanzi tutto, l'esperimento clinico-terapeutico, serio e sistematico, destinato a ristabilire la verità ed a sfrondare i falsi allori. Ma, dato il vasto campo, neppur facile era risolversi su la via da scegliere per così fatto ordine di indagine.

Se non che, considerando da un lato che in malattie cutanee il lievito di birra aveva riportato le prime e più brillanti vittorie, e dall'altro, che i dermatologi ormai, se non con criterio scientifico almeno con criterio puramente clinico, hanno stabilito un nesso fra tali infermità e diversi stati patologici relativi agli organi digerenti, ci parve opportuno dirigere le nostre prime ricerche a quest'ultimo punto. Ciò del resto facemmo tanto più volentieri, in quanto l'argomento si mostrava interessantissimo, mentre il rimedio stesso, in seguito all'affermazione di alcuni autori, aveva dato prova di efficacia nel trattamento di malattie dello stomaco e dell'intestino. Infine pensammo che, così procedendo, noi avremmo anche potuto prepararci il terreno a studiare razionalmente l'azione del fermento alcoolico sopra il ricambio materiale nei sani e negli ammalati, poichè non è possibile formarsi un concetto esatto dell'influenza spiegata da un farmaco sui processi nutritivi dell'organismo,

senza prima conoscere le modificazioni eventuali da esso indotte su la digestione e su l'assorbimento delle materie alimentari.

La circostanza che nelle sale ospedaliere, massime in Sardegna, la patologia degli organi digerenti non è rappresentata in larga misura e proprio quasi solo nelle forme morbose più gravi, che sono anche quelle meno suscettibili di esperienza terapeutica, costituiva una seria difficoltà per il nostro lavoro: così che abbiamo dovuto accomodarci ad adoprare per le ricerche anche malati di ambulatorio e di pratica privata, raddoppiando buona volontà e cautela perchè l'esperimento avesse luogo nelle condizioni migliori, rispetto ai risultati.

Da oltre un anno abbiamo eseguito numerosissime ricerche, sempre nel senso accennato, le quali tutte qualitativamente ci hanno condotto al medesimo risultato: *che, cioè, il fermento d'ura merita di essere ascritto al gruppo dei rimedi più stimati nella cura di molte affezioni degli organi digerenti, dimostrandosi utile non solo a combattere in via transitoria dei sintomi, ma anche in taluni casi a guarire la malattia.*

La ristrettezza dello spazio non consente di riportare tutte e per intero le storie cliniche nostre e ci vediamo quindi costretti a riferirne solo pochi tipi principali e più dimostrativi. Prima, per altro, di passare ad esporli nei loro particolari, crediamo opportuno fare qualche riflessione generale intorno ai risultati ottenuti.

Studiando l'azione terapeutica del *fermento d'ura* in condizioni morbose, che più o meno direttamente si riferivano all'apparato digerente ed in modo singolare allo stomaco ed all'intestino, in accordo con precedenti osservatori, noi abbiamo veduto come, sotto l'influenza del rimedio, si risvegli l'appetito, si attivi e si regolarizzi il chimismo della digestione, si ravvivino i movimenti gastro intestinali, cessino i disturbi molesti, quali l'avversione al cibo, i dolori, le eruttazioni, il vomito, il meteorismo e la stitichezza.

Ciò posto è facile comprendere che il rimedio stesso debba giovare nella cura del *catarro, dell'atonìa secretoria e motoria a carico dello stomaco e dell'intestino*, o, per meglio dire, contro ciò che chiamasi *dispepsia*. Ma bisogna considerare che questa non è per sé medesima una malattia e che, invece, rappresenta solo un sintomo assai comune contro il quale il medico ha da combattere.

Come non vi è febbre e vi hanno invece febbricitanti, così non vi è dispepsia ma vi hanno dispeptici. Il perversimento dal tipo normale di uno o di tutti insieme i fattori della digestione (meccanico e chimico) può dipendere da condizioni patologiche del tubo gastro-enterico, o di organi più o meno lontani, o da malattie del sangue, o da aberrazioni del ricambio materiale, o da malattie del sistema nervoso. È chiaro, pertanto, che l'azione del rimedio va

guardata contemporaneamente di fronte alla dispepsia e di fronte alla condizione che la suscita e la mantiene: che così non facendo, rimane infida la conclusione su l'efficacia del rimedio e l'indicazione precisa all'uso di questo.

I benefici effetti del *fermento d'urca* nella cura della dispepsia possono verificarsi in entrambi i casi: cioè quando il meccanismo patogenetico del sintomo è locale (dovuto a malattia degli organi digestivi) e quando è connesso ad affezioni di organi lontani. Nel primo, i risultati sono più netti e più duraturi, nel secondo, sono più difficili da ottenere, di solito meno chiari e più fugaci. Ad ogni modo, nell'un caso e nell'altro, per la guarigione definitiva occorre che la causa possa venire rimossa, se no al rimedio non spetta valore, oltre quello puramente sintomatico: cosa, del resto, anche quest'ultima non trascurabile, tenendo conto della miseria della terapia a tale riguardo.

Nelle forme dispeptiche, che accompagnano regolarmente il *catarro gastrico semplice*, il *catarro intestinale*, l'*itterizia catarrale*, la zimoterapia dà brillanti risultati, quando, si intende, intervengano le norme dietetiche indicate per il caso e la guarigione può diventare permanente, mettendo in pratica la profilassi adatta ad evitare le ricadute. I prodotti della dispepsia originano e mantengono la dispepsia: si comprende per ciò come, combattendola, si possa giungere a ricuperare la salute.

Le *gastro-enteriti acute*, di solito accompagnate da febbre, che si verificano con straordinaria frequenza nell'infanzia, trovano un ottimo rimedio nel *fermento d'urca*, in seguito all'uso del quale, in breve, la temperatura rientra nei limiti fisiologici, vomito e diarrea piano piano si attenuano, mentre le feci vanno progressivamente assumendo caratteri normali; e, dobbiamo dire, che nei casi sin qui osservati, anche dopo la cessazione del trattamento, non si ebbero a manifestare disturbi di sorta.

Negli *stati di auto-intossicazione d'origine intestinale*, con e senza febbre, l'effetto benefico del fermento non suole mancare o, per lo meno, nei casi più ribelli, si ottiene un beneficio temporaneo sempre rilevante in paragone di quello che è dato di raggiungere con altri rimedi, nei quali pure i medici ripongono sempre la loro fiducia.

Le *manifestazioni cutanee*, che spesso accompagnano simili stati, in forma di furuncolosi, di eczema, di orticaria, ecc., finiscono pure per cedere sotto l'azione dello stesso rimedio.

Si possono alleviare notevolmente, benché solo in via transitoria e puramente sintomatica, i disturbi derivanti dalla dispepsia, che caratterizza il *catarro gastrico ed intestinale grave, inveterato, a tipo cronico*; riesce pure utile nella dispepsia concomitante la *gastrectasia*.

e sino contro le sofferenze che tormentano i malati di *carcinoma dello stomaco*, nei quali la somministrazione del rimedio stimola l'appetito e diminuisce i processi di fermentazione. Ognuno sa come, specialmente in quest'ultimo caso, le risorse del medico siano messe a dura prova per fare un po' di bene a tali disgraziati infermi e per ciò troverà giustificata la nostra raccomandazione di sperimentare su di essi il fermento.

Contro la dispepsia, che con tanta frequenza si riscontra nell'*anemia*, nella *clorosi*, nei *postumi di malattie infettive*, come, p. e., del tifo, della malaria, ecc., la zimoterapia corrisponde perfettamente e nei casi più favorevoli, prolungandola notevolmente, può anche assicurare la guarigione. La maggiore utilizzazione dei principi alimentari, compreso il ferro dei cibi, favoriscono il processo di sanguificazione, l'aumento del peso corporeo, il ritorno delle forze, insomma la cessazione dei sintomi più caratteristici e più molesti di tali stati morbosi, quale sopra tutti, la clorosi, alla patogenesi di cui il tubo gastro enterico spesso, se non sempre, porta un notevole contributo.

Nelle *dispepsie nervose* dei neurastenici e degli isterici, la zimoterapia può altresì recare beneficio, escluse le forme nelle quali si ha troppo spiccata tendenza alla ipercloridria, mentre nell'ipocloridria si ottengono risultati abbastanza rilevanti, benchè non definitivi.

L'introduzione del fosforo organicamente combinato, che si fa somministrando il lievito alcoolico stesso, può dare una spinta di più al miglioramento delle condizioni locali e generali del malato.

Quantunque noi non abbiamo avuto ancora il tempo di intraprendere ricerche speciali e dirette intorno alle modificazioni indotte dal fermento d'uva sul ricambio materiale, in condizioni fisiologiche e patologiche (ciò che ci riserviamo di fare nel seguito) da quanto è stato esposto crediamo di poter ritenere che, con l'uso dello stesso rimedio, lo stato di nutrizione dell'organismo debba in grado notevole progredire, migliorando la digestione e l'assorbimento della materia alimentare, crescendo il peso corporeo ed aumentando le forze dei soggetti sottoposti alla cura.

Ed ora fra le numerose storie cliniche, presentiamo i seguenti tipi per illustrare, con l'esperimento, le cose dette.

OSSERVAZIONE I. — C., di anni 18, attendente a casa, nubile.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota, eccetto gli esantemi infantili ed un'infezione erisipelatosa sofferta a 10 anni.

Dall'età di 15 anni in poi cominciò a soffrire di stitichezza abituale, talvolta accompagnata da lievi dolori colici: nel medesimo tempo comparve furuncolosi del viso e specialmente del naso. Le varie cure, ripetutamente messe in opera, rimasero sempre senza risultato.

Si intraprese la cura del fermento d'uva e già dai primi giorni la funzione intestinale andò progressivamente facendosi sempre più regolare, mentre i furuncoli divennero meno numerosi e molesti; non aveva ancora terminata la seconda bottiglia, che questi ultimi erano del tutto scomparsi.

Il risultato si può considerare come definitivo, perchè persiste anche parecchi mesi dopo sospesa la cura.

OSSERVAZIONE II. — R., di anni 57, attendente a casa, vedova, con parecchi figli.

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota.

Eczema acuto secernente, quasi generale.

Coprostasi ostinatissima.

L'esame dell'addome rivela modica gastrectasia, meteorismo, ammassi fecali. Nell'urina si riscontano albumina in traccia e notevole quantità di indiano.

Modificato l'eczema con la cura locale, si intraprende la somministrazione del fermento d'uva, prolungandola per 65 giorni.

L'eczema si riduce assai, scompaiono totalmente i furuncoli, la defecazione si compie con sufficiente regolarità e l'indiano diminuisce in grado notevolissimo nell'urina, quasi sino a scomparirne.

L'esito della cura appare persistente.

OSSERVAZIONE III. — A., di anni 51, attendente a casa, maritata, con dieci figli.

Negativi il gentilizio e l'anamnesi remota.

Da circa un anno è tormentata da stitichezza abituale, ostinatissima, che la costringe all'uso continuo di vari medicamenti.

L'esame non rivela nulla di notevole.

Sospese le cure, si intraprende la somministrazione del fermento d'uva, dal quale in poco più di un mese la donna ritrae assai notevole giovamento, che dura tutt'ora dopo parecchi mesi dalla cessazione della cura.

OSSERVAZIONE IV. — M., di anni 22, militare.

Entra in ospedale il 23 febbraio 1908.

Nulla nel gentilizio. Nei mesi di agosto e settembre 1907 fu colto da terzana malarica, di cui riuscì a liberarsi.

L'esame dimostra: ottima costituzione, mucose visibili colorate in giallo, urina itterica, lieve gastrectasia. Si lagna di mancanza d'appetito e senso di peso all'epigastrio. Diagnosi: catarro gastro-duodenale.

Dieta di latte e uova: acqua alcalina di S. Martino.

Dal 26 febbraio al 7 marzo si sottopone alla cura del fermento d'uva.

Esito: guarigione completa. Si licenzia dall'ospedale il 9 marzo 1908.

OSSERVAZIONE V. — C., di anni 22, militare.

Entra in ospedale il 26 gennaio 1908.

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota, meno due affezioni veneree.

Accusa anoressia, sensazioni moleste relative allo stomaco.

Individuo di ottima costituzione, con mucose visibili ed urine fortemente itteriche; feci acoliche.

Dieta: latte, uova, brodo, qualche po' di carne bianca.

Si inizia la zimoterapia il 2 febbraio; continuandola sino al 5 marzo.

Dal 21 febbraio al 30 marzo si osservano progressiva cessazione dei sintomi subiettivi, con scomparsa del colorito itterico e ritorno dell'orina e delle feci ai caratteri normali.

L'ammalato è dimesso dall'infermeria, il giorno 7 aprile.

OSSERVAZIONE VI. — C., di anni 23, militare.

Entrato in ospedale il 22 marzo 1908.

Nulla nel gentilizio. Nell'anamnesi remota figura ripetutamente l'infezione malarica.

Da circa sei mesi soffre di diarrea, con emissione dolorosa di feci liquide, talvolta anche miste a sangue e dichiara di non aver trovato alcun beneficio nelle cure alle quali è stato antecedentemente sottoposto.

L'esame generale dimostra: costituzione buona, stato di nutrizione un po' scaduto, ventre meteorico e dolente lungo il percorso del grosso intestino.

Diagnosi: enterocolite cronica.

Dieta adatta.

Lavanda intestinale giornaliera con soluzione fisiologica di cloruro sodico, somministrazione del fermento d'uva dal 25 marzo al 24 aprile.

Esito: guarigione.

L'indicano, che prima di intraprendere la zimoterapia appariva assai abbondante nell'orina, al licenziamento del malato dall'ospedale, avvenuto il 26 aprile, è quasi scomparso.

OSSERVAZIONE VII. — T., di anni 34, attendente a casa, maritata, con figli.

Storia del gentilizio negativa.

Da due anni è sofferente di catarro intestinale cronico, caratterizzato da lunghi periodi di stitichezza ostinata, interrotti di quando in quando da brevi periodi di profusa diarrea.

L'esame dell'addome rivela una lieve gastrectasia, con meteorismo accentuato, diffuse a tutto l'ambito intestinale. Le condizioni generali dell'inferma sono alquanto decadute.

Si sottopone alla cura del fermento, potraendola per 31 giorni.

Come esito si osservarono: sensibilissima regolarizzazione delle funzioni gastro-intestinali, con assai accentuato miglioramento dello stato di nutrizione.

Se non che cessata la cura, i sintomi descritti di mano in mano andarono riprendendo il sopravvento.

OSSERVAZIONE VIII. — S., bambino di mesi 8, nutrito con allattamento materno.

Nulla nel gentilizio.

Al momento dell'esame, il piccolo malato presenta un eczema acuto del volto, che dura da un paio di mesi. Da circa 15 giorni il bambino è in preda ad un catarro intestinale acuto, febbrile.

Suggerite le debite norme relative alla distribuzione delle poppate, si sottopone il bambino alla cura del fermento d'uva, durata complessivamente

giorni 34. Dal quindicesimo giorno di cura in poi, il processo febbrile andò progressivamente scomparendo, di pari passo con la cessazione della diarrea ed il ritorno delle feci ai caratteri normali.

L'eczema non parve risentire influenza, almeno decisa, dal trattamento terapeutico.

La guarigione della malattia intestinale può considerarsi come definitiva.

OSSERVAZIONE IX. — R., di anni 37, commerciante

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota.

Da circa sei mesi ha cominciato a soffrire di sintomi di nevrasenia, accompagnati da accentuata disappetenza e da frequenti eruttazioni moleste.

L'esame del malato ci induce a ritenere che si tratti di una forma di dispepsia nervosa.

La cura del fermento in breve ha fatto sparire i disturbi relativi allo stomaco ed insieme ha indotto manifesto miglioramento delle condizioni generali.

Il trattamento curativo è continuato tuttora dal paziente con la maggiore fiducia.

OSSERVAZIONE X. — A., di anni 25, avvocato.

La storia di questo caso rappresentando una ripetizione di quella del caso precedente, non crediamo debba essere riferita nei particolari.

* *

Dopo quello che abbiamo in breve esposto, possiamo dunque concludere che il fermento puro d'uva scelto ed umanizzato dal prof. P. Pichi e preparato nel Laboratorio zimotecnico italiano, merita veramente di figurare fra gli ottimi acquisti recenti della zimoterapia, vuoi perchè dotato di proprietà curative non dubbie, vuoi perchè innocuo e gradito al gusto degli ammalati.

Con tale preparazione, che ha già riscosso il plauso del pubblico e di autorità mediche indiscutibili, secondo quanto comprovano gli attestati in proposito, noi evidentemente abbiamo il vantaggio di poter praticare in ogni tempo ed in ogni luogo l'ampeloterapia, attendendo da essa i benefici, già vantati dai nostri vecchi, nel trattamento di parecchie malattie; oltre a ciò con la medesima noi disponiamo di un rimedio assai efficace contro gli stati morbosì, di cui già abbiamo discorso in particolare, aggiungendovi la possibilità (ammissibile su la base di numerosi esperimenti clinici) che lo stesso rimedio torni utilissimo ancora contro malattie del ricambio materiale, come il diabete, l'uricemia, ecc.

* *

Stabilito il valore terapeutico reale del *fermento d'uva* nei casi descritti ed in moltissimi altri non pubblicati, sia per opera nostra che di precedenti osservatori, si affaccia naturale il problema

del suo meccanismo d'azione: problema non certo nuovo, ma che sino dai primi passi della zimoterapia mise a dura prova l'ingegno di numerosi e valenti ricercatori. Che se il maggior numero delle indagini eseguite si riferiscono al lievito di birra, per le ragioni sopra esposte, appaiono senz'altro applicabili al preparato di cui ci occupiamo, in quanto che anche quest'ultimo rappresenta nulla più che un lievito alcoolico, vivo, vitale ed attivo, rispetto al potere fermento che gli appartiene. Solo merita d'esser tenuta in conto la circostanza che, sperimentando con il nostro preparato, le condizioni sperimentali debbono essere assai migliori e quindi promettenti maggiori risultati.

Noi non crediamo necessario nè utile riportare interamente nei loro particolari tutte le esperienze dirette a scoprire il meccanismo d'azione del fermento; ci fermeremo ai punti principali e più attendibili, perchè fondati su qualche dato di fatto, lasciando da parte le ipotesi più o meno fantastiche, tratte in campo da taluni autori.

Un grande numero di osservazioni, come rilevava recentemente E. Metchnikoff(1) tende a dimostrare la dipendenza dei microbi intestinali dalla nutrizione: noi dunque ci possiamo permettere di tentare delle misure atte a modificare la nostra flora, magari a rimpiazzare i microbi nocivi con microbi utili all'organismo. Nella flora intestinale i microbi della putrefazione e della fermentazione, specialmente della fermentazione butirrica, essendo quelli più dannosi alla salute dell'ospite, debbono di preferenza essere presi di mira. Così, p. e., si è visto che in questa lotta contro i processi putrefattivi e fermentativi, che si svolgono nel tubo gastro-enterico, i batteri lattici (in virtù dell'acido lattico a cui danno origine) possono equivalere ad armi potenti, sicure e senza dubbio superiori nell'efficacia ai comuni rimedi usati come disinfettanti interni.

Secondo Hutinel e Nobécourt (2), si potrebbe ammettere « che la presenza del lievito nello stomaco e nell'intestino disturbi il pullulare dei germi e scemi le fermentazioni gastro-intestinali: ovvero che la sua associazione con i germi gastro-intestinali determini diminuzione della virulenza di questi, per un fenomeno analogo, ma in senso contrario, a quello che si stabilisce nelle associazioni microbiche, nelle quali la virulenza è esaltata ».

In sostanza, considerando la questione sotto tale aspetto, la zimoterapia dovrebbe figurare accanto alla bacterioterapia, fondata su la incompatibilità biologica, nella lotta per l'esistenza, fra diversi mi-

(1) E. METCHNIKOFF. — *Quelques remarques sur le lait aigri* (La Chimie médicale, 1907).

(2) Cfr. D'HERBOMEZ. — (L. c.).

erorganismi: il quale ultimo sistema curativo si propone di arrestare lo sviluppo di germi nocivi a mezzo di germi innocui, capaci di determinare sino la morte dei primi.

Ma contro tali vedute si sono opposti risultati dubbi ed anche sino negativi, ottenuti da altri ricercando nel medesimo senso.

Le osservazioni di alcuni autori, come il Nobécourt e l'Hallion (1), intorno alla influenza esercitata dal lievito di birra su la tossina difterica, propenderebbero poi ad attribuire al lievito stesso *virtù antitossica*; tuttavia, capitandone l'occasione propizia, ci piace notare che le nostre esperienze personali (praticate invece con veleni chimici, p. e., la stricnina) che riferiamo senza dar loro una importanza speciale, data l'impossibilità di paragonare questi con i veleni microbici, ebbero risultato decisamente negativo.

Oggi, al contrario, si tende a dare grande importanza all'*azione leucocitogena* del lievito e rispettivamente del fermento d'uva; azione che sarebbe legata alle nucleine contenute in gran copia nei preparati. L'iperleucocitosi potrebbe essere la chiave adatta ad aprire il segreto della attività terapeutica di tali rimedi contro malattie infettive e malattie del ricambio materiale, in cui i leucociti hanno così notevole interesse come espedienti di difesa naturale e di autoregolazione dell'organismo.

Resterebbe ancora da valutare, dal punto di vista terapeutico, l'azione della zimasi alcoolica, argomento rimasto si può dire sin qui inesplorato dal lato sperimentale, mentre la clinica sarebbe anche disposta ad ammetterla, in base all'utilità curativa dei lieviti alcoolici nei diabetici. Con il *potere glicolitico* del fermento si potrebbe spiegare l'effetto, in quanto che lo zucchero ne rimarrebbe sdoppiato secondo la nota maniera. Non è tuttavia lecito escludere che, almeno in parte, il meccanismo di tale azione possa altresì consistere nella formazione di levulosio, operata dall'invertina, poichè questo zucchero apparirebbe utilizzabile dal diabetico.

* *

Quando noi, per le ragioni svolte, risolvemmo di mettere alla prova diretta il fermento d'uva nella terapia di svariate malattie degli organi digestivi e tanto più poi quando potemmo persuaderci con i nostri occhi dei benefici ricavati dalla cura in così fatti stati morbosi, ci parve conveniente di applicare la ricerca farmacologica pura alla interpretazione dell'azione esercitata dal rimedio, intorno alla quale del resto, come abbiamo veduto, le precedenti indagini sperimentali ancora non sono riuscite a portare la luce.

(1) Cfr. BYLA. — (L. c.).

La farmacologia è rimasta sin qui quasi insensibile alle attrattive di questa nuova branca della medicina naturale e le poche ricerche in proposito, praticate con il lievito di birra, per verità non hanno potuto mandare molto avanti la soluzione del quesito.

Il Panichi, nel citato lavoro (1), a proposito del *lievito di birra*, scriveva che « la sua azione fisiologica nelle vie digerenti sembra in contraddizione con gli effetti curativi ».

In realtà le esperienze eseguite su l'argomento dal Borchì (sotto la direzione del Bufalini nell'Istituto farmacologico di Firenze) parlavano tutte in questo senso, dimostrando cioè che tanto il lievito di birra quanto la levurina ostacolano notevolmente in vitro la digestione dell'albumina per opera del succo gastrico e pancreatico artificiale, in accordo generico con i risultati ottenuti da altri autori su lo stesso tema, mentre da taluni è stato asserito che il lievito rimane senza effetto sopra il chimismo digerente (2). Intanto giova notare che il Bufalini stesso aveva già osservato la facile putrefazione del muco e della bile in contatto con il lievito (3).

Ammesso dunque che quest'ultimo si conservi vivo ed attivo lungo il percorso del canale gastro-enterico, i dati sperimentali indurrebbero a considerarlo piuttosto come un mezzo perturbatore della digestione e capace di favorire i processi putrefattivi e fermentativi nello stomaco e massime nell'intestino. Se non che la prova clinica, affermando che di regola il rimedio non solo riesce innocuo o quasi, ma che anzi di solito si mostra utile in condizioni morbose direttamente o indirettamente connesse con la funzione digestiva, il contrasto fra i dati dell'esperimento su l'uomo e quelli del laboratorio doveva per forza apparire troppo evidente: donde la necessità di ricorrere a spiegazioni più o meno artificiose, aventi per scopo la conciliazione dei fatti.

In una prima serie di ricerche noi abbiamo studiato in vitro l'azione del fermento d'uva su la *pepsina* e su la *tripsina*, servendoci del metodo ottimo e pratico del Mette, recentemente messo in esecuzione anche da U. Cervello (4).

Senza descrivere i particolari di tali indagini, per esser brevi diremo di avere complessivamente ottenuto risultati negativi: la

(1) Cfr. PANICHI. — (L. c.)

(2) Cfr. PANICHI. — (L. c.)

(3) G. BUFALINI. — *Dell'azione del lievito di birra sulla bile e sopra altri liquidi animali*. (Rivista scientifica della R. Acc. dei Fisiocritici. Siena, 1875).

(4) U. CERVELLO. — *Influenza di alcuni recenti ipnotici sulla digestione degli albuminoidi*. (Archivio di farmacologia e terapeutica, 1908).

proteolisi cioè avviene nella stessa misura e nella stessa maniera tanto in presenza del fermento, quanto in mancanza di questo.

Al contrario, rilevanti dati di fatto noi potemmo raccogliere studiando *l'azione del fermento d'uva sul processo di secrezione del succo gastrico*. Tralasciando al solito una descrizione minuta delle esperienze singole, non ne riferiamo che un semplice riassunto, perchè il lettore possa formarsi un concetto esatto del grande valore del risultato, non soltanto per sè medesimo, ma anche in rapporto alla interpretazione dei risultati terapeutici ottenuti su l'uomo malato.

Un grosso cane da caccia, docilissimo ed intelligente, da noi operato di fistola gastrica ed esofagea al collo (secondo il metodo di Pawlow — Schumow-Simanowski) si prestò a meraviglia per simili indagini lunghe e minuziose, in quanto dal suo stomaco, durante il così detto *pasto fittizio*, noi potevamo raccogliere il succo gastrico allo stato di assoluta purezza e poi determinarne esattamente quantità e qualità. E' chiaro che tale modo di procedere (a quanto ne sappiamo tentato da noi per la prima volta a proposito dell'azione del fermento d'uva) doveva procurarci i dati più sicuri, per le condizioni sperimentali relativamente naturali in cui ci mettevamo.

L'animale, tutti i giorni sempre alla stessa ora, divorava con appetito e col massimo piacere il pasto fittizio, consistente sempre nella stessa quantità di carne lessata con brodo; e mentre era convinto di mangiare, il cibo fuoriusciva dalla apertura esofagea, praticata nel collo.

Intanto dalla fistola stomacale fluiva un succo limpido, che avevamo cura di raccogliere durante un quarto d'ora per volta.

Stabilita, in seguito a numerose osservazioni, una media fisiologica giornaliera, sottoponemmo in un secondo periodo sperimentale il cane all'azione del fermento d'uva, diluito con un po' d'acqua zuccherata, secondo le norme prescritte per la cura, introducendolo direttamente nello stomaco, un'ora avanti il pasto.

Essendo i numeri assai più persuasivi delle parole, non facciamo che riportare le cifre ottenute, rispetto alla quantità, nel quadro che segue: al N. 1 corrisponde la quantità media giornaliera (per un quarto d'ora) di succo gastrico raccolto durante il *periodo preliminare fisiologico*, cioè anteriore alla somministrazione del fermento — al N. II, quella durante il *periodo di somministrazione del fermento* — al N. III, quella durante il *periodo successivo alla somministrazione del fermento stesso*.

I	II	III
cc. 19,2 -	cc. 30,3 -	cc. 37,2 .

In condizioni del tutto normali, il fermento d'uva determina dunque *notevole ipersecrezione di succo gastrico*, la quale non solo perdura, ma anzi apparisce meglio accentuata anche per alcuni giorni dopo la sospensione del rimedio e lentamente, nei giorni successivi, tende a raggiungere il livello fisiologico.

Le indagini fisico-chimiche (determinazione del peso specifico, dell'abbassamento del punto di congelazione, determinazione del potere proteolitico, analisi dei prodotti digestivi) dimostrarono che il succo ottenuto possedeva tutti i caratteri fisiologici e che sotto l'azione del fermento, oltre all'acqua, aumentavano di proporzione anche i componenti chimici, compresi i principii specifici (acido cloridrico e pepsina) del succo stesso; il quale infatti godeva sempre del suo potere proteolitico, come all'inizio dell'esperienza (*).

Alcuni saggi istituiti per verificare l'eventuale influenza del fermento di uva su *l'attività motoria dello stomaco* nell'uomo (valendoci, come mezzo indicatore, del betolo, secondo il metodo noto di Foderà e Corselli, che esperienze anteriori eseguite in questo stesso Istituto avevano dimostrato attendibile) (1) non condussero a risultato rilevante. Con ciò peraltro noi non possiamo escludere che in condizioni morbose, sotto la influenza del rimedio capace di stimolare energicamente il processo secretorio, anche i movimenti stomacali, divenuti deboli, riprendano la loro attività fisiologica.

Considerando: *a)* che il fermento d'uva provoca ipersecrezione di succo gastrico — *b)* che il valore terapeutico del fermento stesso nell'itterizia catarrale si mostra notevole, pensammo bene di ricercare se anche la *formazione* e la *eliminazione della bile* subissero eventualmente un aumento in seguito alla zimoterapia.

Tale indagine fu da noi praticata, con tutte le regole, in un grosso cane, operato di fistola biliare completa e permanente, del tutto guarito e sottoposto sempre alle medesime condizioni sperimentali, sopra tutto alla stessa alimentazione.

Dopo il pasto (per un periodo di quattro ore alla volta) noi raccogliamo giornalmente la bile, dividendo l'esperienza in tre periodi, vale a dire procedendo come avevamo fatto per il succo gastrico.

La tabella che segue riporta in numeri i risultati, i quali sono meritevoli di fiducia posto ciò che abbiamo detto sopra.

(*) Peso specifico: 1004 — 1006 — Valori di $\Delta = 0^{\circ},60 - 0^{\circ},61$.

(1) Cfr. P. MANCA. — *Contributo allo studio di alcuni derivati della morfina*. (Lo Sperimentale, 1904).

I	II	III
cc. 27, 5	cc. 24,5	cc. 27

Non solamente, come apparisce chiaro, la quantità della bile raccolta rimase sempre si può dire invariata, ma così si mostrò pure quasi sempre la qualità: cosa che potemmo dedurre dall'esame dei caratteri fisico-chimici della bile (peso specifico, abbassamento del punto di congelazione, ecc.) (*). Se non che il risultato per lo meno poco evidente ottenuto, per le stesse ragioni, esposte a proposito del potere notorio dello stomaco, non deve prendersi in senso troppo assoluto, non potendosi naturalmente escludere l'eventualità che in condizioni patologiche la formazione e l'eliminazione della bile risentano in senso positivo l'influenza del fermento d'uva, come la prova clinica tenderebbe per lo meno a far supporre.

I benefici effetti curativi da noi constatati sicuramente nei processi febbrili da auto-intossicazione intestinale, ci spinsero a promuovere speciali ricerche intorno al quesito: se il fermento d'uva eserciti un'azione inibitrice sui processi di putrefazione e fermentazione in seno al tubo gastro-enterico. Di questo ordine di indagini incaricammo il Prof. R. Luzzatto, allora assistente presso questo Istituto.

La chimica fisiologica ormai consente sul punto, che i processi di putrefazione enterica, se non in senso assoluto, almeno approssimativo, possono trovare una misura nella determinazione del così detto *acido solforico coniugato*, che abbandona l'organismo attraverso il rene.

Ciò premesso, gli esperimenti furono eseguiti sul cane, sottoposto a dieta carnea esclusiva, condizione favorevole alla putrefazione intestinale e quindi ad ingrandire i risultati, onde renderne più agevole e sicuro l'apprezzamento.

Orbene: fu osservato da noi come, rimanendo immutate tutte le altre condizioni, sotto l'influenza del fermento d'uva, somministrato nel solito modo, si verificò una sensibile diminuzione nella quantità di *acido solforico coniugato* e come il fenomeno persista abbastanza lungamente anche dopo aver cessato la somministrazione del fermento (1).

(*) I valori di Δ oscillarono da 0°,60 a 0°,65.

(1) Cfr. R. LUZZATTO (*L. c.*)

Risulta dunque ammissibile che, per azione di quest'ultimo, diminuiscano i prodotti aromatici della putrefazione intestinale; in conseguenza, l'ipotesi che i benefici effetti della zimoterapia nelle auto-intossicazioni d'origine enterica dipendano, almeno in parte, da tale meccanismo, viene ad acquistare una base di fatto indiscutibile.

A conclusioni del tutto analoghe giunsero coloro che sperimentarono, nello stesso senso, con il latte inacidito e l'acido lattico come tale (1).

* *

Come interpretare adesso questa *proprietà inibitrice del fermento d'uva su la putrefazione intestinale*, proprietà che il Panichi non potè, almeno sicuramente, rilevare nelle sue esperienze intorno al lievito di birra contro la furunculosi?

Senza escludere da tale interpretazione le vedute già accennate, che si fondano su la incompatibilità biologica che nascerebbe tra il fermento d'uva ed i microrganismi intestinali, non dobbiamo dimenticare il nesso fisiologico intercorrente fra la secrezione del succo gastrico (in particolare la sua ricchezza in acido cloridrico) e i processi di putrefazione e fermentazione gastro-enterica, nel senso che questi rimangono ostacolati da quello.

Pertanto noi ci crediamo autorizzati a ritenere, su la base delle nostre osservazioni e dei nostri esperimenti, che il fermento d'uva debba riescire efficace negli stati dispeptici da ipocloridria e da acloridria, perchè favorisce la secrezione di un succo gastrico attivo, non solo rispetto al chimismo digerente, ma anche rispetto ai processi di putrefazione e di fermentazione, che si svolgono in seno allo stomaco e all'intestino, rappresentandovi la sorgente dell'auto-avvelenamento per l'organismo e nel medesimo tempo della stessa dispepsia, in quanto questa è mantenuta ed aggravata dall'azione locale dei prodotti tossici derivanti dalla cattiva digestione, dalla putrefazione e dalle fermentazioni, di cui diventano preda le materie alimentari.

Le nostre ricerche intorno all'azione del fermento d'uva sopra il *ricambio materiale*, in condizione di salute e di malattia, non sono ancora arrivate al punto da concederci di trarne conclusioni complete e capaci di illustrare il meccanismo della zimoterapia sotto tale aspetto. Solo possiamo affermare con riserva, come il consumo dell'albumina appaia piuttosto ridotto dall'azione fisiologica del fermento d'uva: la quale circostanza, messa insieme con il miglio-

(1) Cfr. E. METCHNIKOFF. — (L. c.).

ramento dell'appetito, della digestione, dell'assorbimento e dell'assimilazione, provocato dal fermento d'uva, può contribuire ad avvalorare il credito di questo ancora come *mezzo ricostituente o reintegrante della nutrizione e delle forze.*

*
**

L'esperienza clinica, in seguito ad osservazioni indiscutibili sia rispetto al loro numero come al loro significato, parla in favore del *fermento d'uva* puro, umanizzato, del Prof. P. Pichi, preparato dal *Laboratorio Zimotecnico italiano*, quale rimedio contro parecchie infermità ed in prima linea contro alcune, già specificate, relative all'apparato digerente, alla guarigione di cui, in verità, è spesso assai difficile arrivare con i rimedi a portata di mano nella farmacia. È da augurarsi che gli ulteriori studi zimologici possano presto fornire alla Zimoterapia una completa base sperimentale. Il caso peraltro non è nè unico nè raro nella storia dei medicamenti: anzi si verifica di frequente anche per i più comuni fra questi, sui quali pure il chimico può illuminarci senza restrizioni. In realtà nessun medico riesce a mettere in dubbio l'efficacia terapeutica del mercurio e dell'arsenico, mentre nessun farmacologo intanto è riuscito a spiegarla scientificamente!

L'esperienza terapeutica deve andare dritta per la sua via, al suo scopo e dobbiamo solo augurarci che presto o tardi finisca per incontrare quella che noi, con mezzi diversi ed in diverse condizioni, facciamo, puramente a scopo scientifico, nell'istituto sperimentale.

Da tali considerazioni, ritornando al caso particolare da noi trattato, va desunta la massima che l'incompleta interpretazione rispetto alla provata azione terapeutica del *fermento d'uva*, non può e non deve distogliere il medico dal valersi di questo per curare le malattie, nelle quali è indicato come rimedio di sicura utilità.

Sassari, Giugno 1908.

27795
