



PROF. F. GHILARDUCCI

Manzoni

AZIONE DEI RAGGI X

sulle artriti ed adeniti tubercolari

Estratto dal POLICLINICO, Volume XVII-M., 1910



m⁴

B

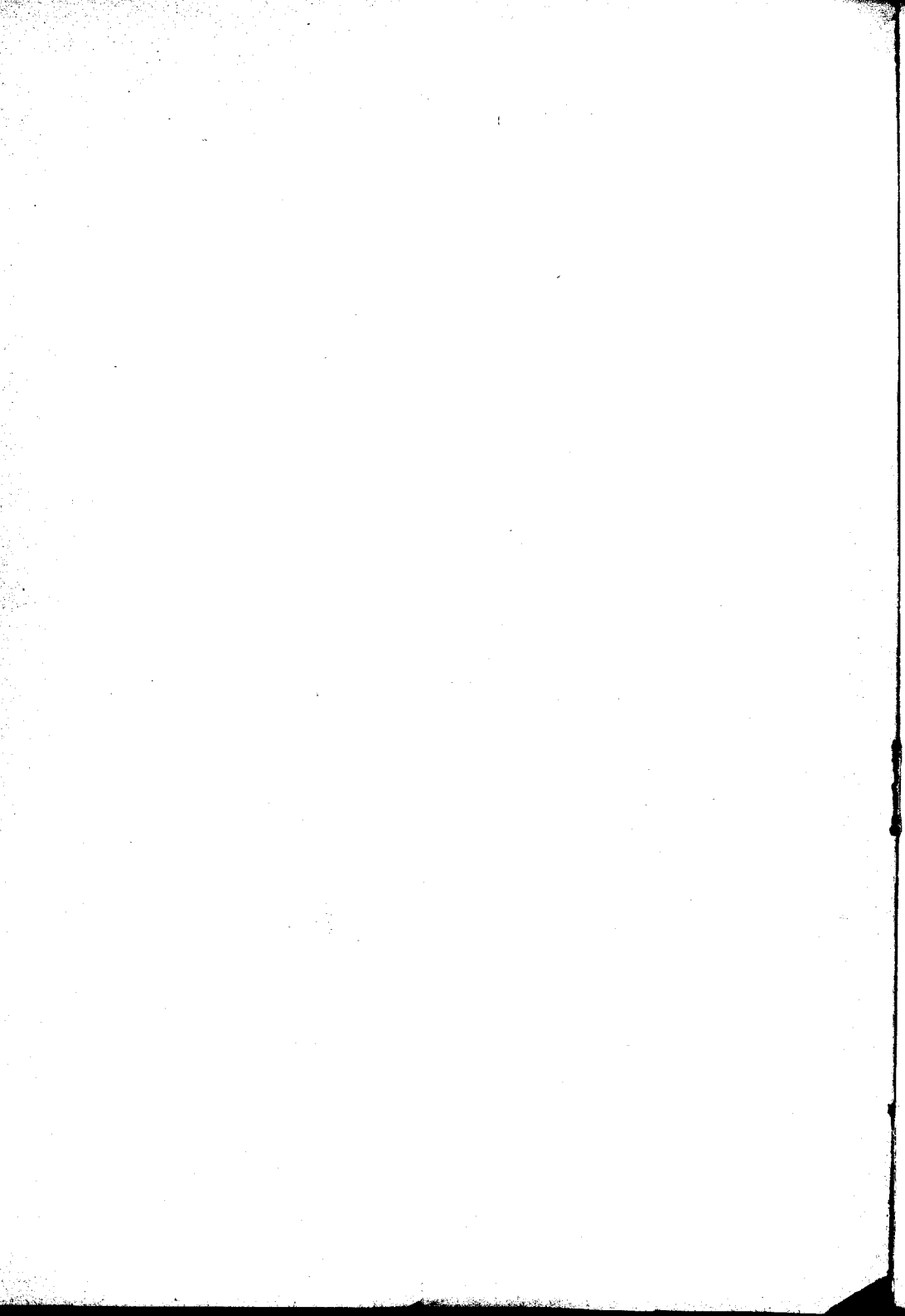
64

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

61

1910



PROF. F. GHILARDUCCI

AZIONE DEI RAGGI X

sulle artriti ed adeniti tubercolari

Estratto dal POLICLINICO, Volume XVII-M, 1910



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

—
1910

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, 1910 — Tipografia Nazionale di G. Bartero & C.



Azione dei raggi X sulle artriti ed adeniti tubercolari

Studio sperimentale del prof. F. GHILARDUCCI.

Da lungo tempo è stata accertata per mezzo dell'osservazione clinica la favorevole azione della cura radioterapica sulle artriti tubercolari. Dalle prime osservazioni del Kirmisson (1898) alle recentissime dell'Esdra e dell'Iselin vi è una serie di lavori, che pongono fuori di ogni dubbio la realtà di tale azione benefica per lo meno sulle articolazioni superficiali. Ancora più numerose e più note sono le osservazioni di adeniti tubercolari guarite con i raggi Röntgen; citiamo le prime osservazioni del Williams, Pusey e le successive del Barson, Barret, Bécclère, Belot, Bergonié, Redard, i lavori sperimentali del Müsham, il rapporto del Kienböck *sulla radioterapia del linfoma tubercoloso*, presentato al recente Congresso internazionale di fisioterapia, nel quale egli accentua i vantaggi della cura Röntgen di tale affezione. Non egualmente noto e bene accertato, come vedremo in seguito, è il meccanismo di azione dei raggi. L'Iselin nel suo recente lavoro sul trattamento radioterapico della tubercolosi ossea e articolare (*Deutsche Zeit. für Chirurgie*, gennaio 1910) afferma che tale cura è molto efficace, ma non ha ancora fondamento scientifico. Le teorie emesse in proposito si riducono tutte ad ipotesi più o meno razionali; il disaccordo delle opinioni dipende certamente in gran parte dalla grande scarsità di lavori sperimentali.

Ci è parso perciò utile di istituire una serie di esperienze allo scopo di tentare una soluzione di questo problema. Sebbene gli esperimenti non siano stati molto numerosi data l'importanza dell'argomento, pure i risultati ottenuti sono di una tale evidenza, che crediamo interessante renderli di pubblica ragione.

Tecnica delle inoculazioni.

L'animale prescelto è stato la cavia, per la sua grande suscettibilità alla infezione tubercolare. Il materiale da inoculare è stato sempre ricavato da culture in agar di bacillo tubercolare di media virulenza, emulsionato diligentemente in so-

luzione fisiologica o in brodo sterili in proporzione di un'ansa abbondante di cultura per centimetro cubo di soluzione. La emulsione in brodo si è mostrata costantemente la migliore.

La regione in cui veniva praticata l'inoculazione è stata sempre la cavità articolare del ginocchio destro colla tecnica seguente:

Dopo aver fissato l'animale su di una tavoletta e aver diligentemente rasato e disinfettato tutto il ginocchio, ponevamo l'arto inferiore destro della cavia in flessione massima, per assicurarci che anteriormente ci si presentasse la maggior capacità dell'articolazione. In questo spazio sufficiente allo scopo e artificialmente prodotto si penetrava con un sottile ago di comune siringa, prendendo come punto di elezione anteriormente sulla pelle il margine interno del legamento tricipitale subito al disotto della rotula. Con un breve colpo l'ago penetra con facilità e, mantenendolo lievemente obliquo verso l'esterno, si arresta quando la punta di esso incontra l'ostacolo osseo della cavità intercondiloide del femore. Un movimento ripetuto di lateralità impresso all'ago assicura il trauma necessario (graffiatura della sinoviale) allo attecchimento dei germi, che a questo momento si iniettano in emulsione, nella quantità di 5-15 gocce. Ritirato prestamente l'ago e deterso con un tamponcino imbevuto di tintura di iodio il punto di inoculazione, una goccia di collodio basta a chiudere convenientemente la ferita.

Operando in questo modo e colle più scrupolose regole asettiche, siamo riusciti ad ottenere lesioni specifiche dell'articolazione e successivamente delle glandole linfatiche.

Tecnica delle irradiazioni.

L'animale veniva fissato sul dorso cogli arti estesi, tutto il corpo veniva ricoperto con una lamina di piombo dello spessore di un millimetro munito di un foro ovalare corrispondente all'inguine e al ginocchio infermo; i peli in corrispondenza delle parti da irradiare erano accuratamente rasati. L'ampolla veniva posta in modo che il raggio perpendicolare cadesse tra l'inguine e il ginocchio. L'anticatode fu tenuto piuttosto lontano dalla pelle (media 20-25 cm.) in moltissime esperienze fu adoperato un filtro di alluminio dello spessore di un millimetro. Per eccitare la ampolla fu adoperata quasi costantemente la macchina elettrostatica a 4 dischi del prof. Ghilarducci, più raramente un trasformatore sistema Koch. La qualità dei raggi fu misurata per mezzo della scala del Walter e del criptoradiometro del Wehnelt, la quantità per mezzo delle pastiglie del Sabourand, del quantimetro del Kienböck e del cromoradiometro del Bordier.

I serie di esperienze.

(Dose massima di ogni irradiazione 5 H).

Il giorno 13 gennaio 1910 vengono inoculate colla tecnica descritta 12 cavia: di queste quattro sono irradiate per due volte, quattro una sola volta e quattro a scopo di controllo, non irradiate:

Le irradiazioni vennero praticate con tubi semi-molli (6-7 S.W., 8-9 Wenelt) tenendo l'anticatode ad una distanza di 13-18 centimetri dalla pelle. L'irradiazione veniva spinta fino a raggiungere la tinta B. della scala del Sabourand.

La sopravvivenza degli animali fu la seguente:

Cavie irradiate due volte (ad eccezione del n. 4), in media giorni 47.

Cavie irradiate una volta, in media giorni 39.

Cavie non irradiate, giorni 32.

Tutti gli animali presentano, dopo 10-15 giorni dall'inoculazione, tumefazione del ginocchio con contrattura dell'arto e ingrossamento delle ghiandole inguinali che all'esame microscopico dimostrano lesioni tubercolari caratteristiche e scarsi bacilli (metodo del Kühne e del Cimino).

In nessuno animale fu notata diffusione del processo agli organi interni.

Uno degli animali appartenente al gruppo di quelli irradiati due volte è ancora vivente. La sua sopravvivenza è adunque di oltre sette mesi dall'inizio dell'esperimento: tale evoluzione in questo primo gruppo d'esperimenti è così eccezionale che non abbiamo voluto tenerne conto nella statistica surriferita. Crediamo interessante riferire questa esperienza per intero.

CAVIA n. 4. — 13 gennaio 1910. — Inoculazione con emulsione di cultura tubercolare in soluzione fisiologica.

15 gennaio 1910. — Irradiazione: tubo Müller di 17 cm. di diametro. D. F. 13 cm. senza limitatore, durata 20 minuti, Wehnelt 9, pastiglia del Sabourand virata al massimo.

20 gennaio 1910. — Si nota ingrossamento del ginocchio, appena percettibili alcune ghiandole all'inguine. Contrattura della gamba in flessione.

27 gennaio 1910. — Irradiazione. Scala Wehnelt 10. Sabourand c. s.

13 febbraio 1910. — Ingrossamento del ginocchio. Appena percettibili alcune ghiandole. Persiste la contrattura.

26 febbraio 1910. — Il gonfiore articolare è enorme.

15 marzo 1910. — Il gonfiore articolare va diminuendo.

1 aprile 1910. — Il ginocchio si mantiene modicamente tumefatto, le ghiandole inguinali sono dure e piccole come piselli. La contrattura articolare è quasi scomparsa.

2 agosto 1910. — Nulla di mutato.

Il giorno 12 marzo 1910 vengono inoculati colla solita tecnica altri 12 animali, quattro di questi vengono lasciati a sè stessi per controllo; degli altri, quattro vengono irradiati una volta, 4 due volte. In ogni caso fu usato un filtro di alluminio dello spessore di un millimetro: la quantità di raggi fu misurata per mezzo del cromoradiometro del Bordier e del quantimetro del Kienböck.

II serie di esperienze.

(Una sola irradiazione con filtro di alluminio di un millimetro di spessore. Dose 10 H).

Per amore di brevità riferiamo per esteso due sole delle esperienze praticate.

Cavia 13. — 12 marzo 1910. — Iniezione con emulsione di cultura tubercolare in brodo.

11 aprile 1910. — Il ginocchio è poco tumefatto e si palpano due o tre piccole ghiandole inguinali. Contrattura dell'arto.

1 maggio 1910. — Irradiazione con tubo Müller A. R. Trasformatore, filtro alluminio D. F. 10 cm. Irradiazione per 7 minuti, la pastiglia del Bordier virata a 2 ½.

5 maggio 1910. — Si palpano 4-5 glandole non dure.

7 maggio 1910. — Si estripa un pacchetto di 3-4 glandole dall'inguine. Incise, si vede che contengono masse caseose. Se ne fanno due culture in agar glicerinato e un vetrino. Si pone in alcool una parte che contiene la sacca marciosa; l'altra parte s'inocula ben spezzettata nel peritoneo delle cavie nn. 38 e 39.

7 luglio 1910. — Si palpano solo nodulini miliarici. Le culture sono rimaste sterili.

2 luglio 1910. — Muore. Alla necropsopia si trova il fegato piccolissimo rosso-bruno, milza piccola, reni e capsule surrenali di volume normale. La parte inferiore della trachea e la biforcazione dei bronchi sono come incluse in una massa di glandole fortemente adese tra loro e formanti una massa del volume di una grossa nocciola. Un'altra glandola isolata del volume di un fagiolo si trova addossata e poco aderente alla massa suddetta. Nella regione anteriore interna della coscia si trova una glandola completamente caseificata.

Esame microscopico. — Esaminate il ganglio a piccolo ingrandimento, esso si compone di una parte esterna corrispondente alla periferia della glandola, che presenta al suo interno un detrito costituito da sostanza tubercolare in via di caseificazione. Aderente al ganglio precedente se si trova uno intero perfettamente normale. Colpisce la differenza di colorito di questi con quello presentato dal ganglio tubercolare che è di colorito notevolmente più chiaro.

A ingrandimento più forte si constata le seguenti alterazioni:

Il ganglio tubercolare è costituito, nella parte che a piccolo ingrandimento appare di colorito chiaro, da nuclei polimorfi, generalmente ovali o fusiformi, assai più grandi di un linfocita; di colorito pallido, molto scarsi, tanto che è quasi da per tutto chiaramente visibile lo stroma della glandola. Intorno a molti di questi si constata chiaramente gli ammassi del protoplasma scarsamente colorati e quasi sempre di aspetto fusiforme. Si trovano molti vasi di normale costituzione. Al lato interno della zona chiara suddescritta si vede, a piccolo ingrandimento, una zona intensamente colorata, la quale ad ingrandimento più forte si dimostra costituita di una massa amorfa scarsamente colorata, nella quale si annidano moltissimi nuclei fortemente colorati, molti dei quali sono in via di disfacimento e formano ammassi di detrito granuloso.

CAVIA n. 14. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con emulsione in brodo.

15 marzo 1910. — Ginocchio poco gonfio. Non vi sono glandole.

14 aprile 1910. — La tumefazione articolare è molto evidente, esiste contrattura e si palpano una grossa glandola con altre minori.

1º maggio 1910. — Irradiazione con il trasformatore-Tubo Müller A. R. D. F. 10 cm.: Filtro di alluminio. Irradiazione per 25 minuti. Bordier 2 ½.

5 maggio 1910. Si sente che la glandola è divenuta oblunga e pare più molle.

10 maggio 1910. — Nessun'altra modificazione è comparsa.

7 giugno 1910. — Condizioni immutate.

10 giugno 1910. — Uccisione con cloroformio. La necropsopia mostra l'articolazione del ginocchio disseminata esternamente di piccoli ascessi. La cavità articolare è piena di pus. Ossa fragili, grossa glandola inguinale e altre piccole contenute in abbondante adipe. Glandole mesenteriche ingorgate. Il fegato presenta scarsi noduli di grandezza di una testa di spillo di colorito bianco grigio. La milza è grossa, color rosso vivo mammellonata sulla superficie superiore. I polmoni nei lobi inferiori da ambo le parti presentano delle chiazze giallastre a limiti distinti; a destra due grossi noduli caseosi e uno più piccolo. Si escidono pezzetti di femore e di capsula che si inocula nel peritoneo delle cavie n. 41-45.

Gli altri due animali appartenenti a questa serie sopravvivono quattro mesi alla data dell'inoculazione. L'autopsia dimostra una tubercolosi non molto grave delle glandole e dei visceri.

III serie di esperienze.

(Due irradiazioni, una delle quali con filtro di alluminio dello spessore di un millimetro. Dose di ogni irradiazione 10 H.).

Il 12 marzo 1910, colla stessa cultura che ha servito all'esperienze precedenti vengono inoculate 4 cavie. Riferiamo la storia di tre di questi animali, che servirono alle esperienze di controllo.

CAVIA n. 15. — 11 aprile 1910. — La lesione articolare non è molto notevole, benchè manifesta, lieve contrattura. All'inguine si palpa una grossa ghiandola con altre piccole.

21 aprile 1910. — Irradiazione. Tubo Drisler, D. F. 14 cm.: irradiazione per 30 minuti, Q = 20 X.

1° maggio. — Irradiazione col trasformatore. Tubo Müller A. R. D. F. 10 cm.: durata 20 minuti, filtro di alluminio di un millimetro, pastiglia del Bordier 2 1/2.

5 maggio 1910. — La ghiandola è rimasta dello stesso volume, forse un pochino più molle.

7 maggio 1910. — Si estrae la grossa ghiandola inguinale ed appare contenente una cavità caseosa; se ne fanno due culture in agar glicerinato ed un vetrino. Una metà si mette in alcool per farne preparati, l'altra metà tagliuzzata s'inocula nel peritoneo delle cavie n. 36-37. L'esame microscopico del preparato sul vetrino non dimostra presenza di bacilli (metodo del Cimino).

12 maggio 1910. — La ferita è chiusa perfettamente.

15 maggio 1910. — Sul torace e sull'addome compare un'ulcerazione da radio-dermite.

20 maggio 1910. — L'ulcerazione tende sempre a crescere.

6 giugno 1910. — Si palpano due piccolissime ghiandole dure, grandi come due grani di riso.

7 giugno 1910. — Si estirpa una delle ghiandole. Le culture sono rimaste sterili.

10 giugno 1910. — Uccisione con cloroformio. La necropsia mostra che l'articolazione del ginocchio è circondata da ascessolini, ossa fragili. Milza grossa, di colorito rosso intenso con granuli qua e là. Fegato ingrossato, la sua superficie antero-superiore si presenta tutta macchiata di chiazze giallastre, le quali verso il bordo del fegato, confluiscono in modo da dare all'organo una tinta chiara uniforme. Ad un esame accurato si constata che le parti dove si riscontrano queste alterazioni del colorito corrispondono alla regione dell'organo non protetta dallo sterno e dalle coste, e quindi esposte ai raggi. La superficie inferiore del fegato si presenta anch'essa di un colorito giallognolo uniforme, che l'occupa in quasi tutta la sua totalità. I polmoni si presentano di colorito roseo sul quale spiccano nitidamente chiazze di un grigio ardesiaco di forma irregolare angolosa non confluenti. Si asportano pezzettini di femore e di capsula articolare che s'inoculano nel peritoneo delle cavie n. 29-30.

Reperto microscopico. — (Ganglio inguinale estirpato dopo 33 giorni dall'inoculazione). Il ganglio si presenta con la capsula notevolmente ispessita e divisa secondo il suo più breve diametro da un setto fibroso, che presenta nel mezzo un notevole spessore, da questo setto partono perpendicolarmente da un lato altre diramazioni più fini, le quali limitano spazi di varia forma, alcuni dei quali però ricordano la configurazione di un follicolo linfatico; dall'altro lato si dirama un setto fibroso di notevole spessore, che attraversa il ganglio obliquamente in quasi la sua lunghezza sfioccandosi verso l'estremità in una quantità di rami più fini. Il ganglio viene così ad essere diviso in due logge principali. In una di queste si trova nel centro una massa colorata più fortemente, limitata in modo molto netto dalla massa chiara che la circonda. Una massa scura più piccola con identici caratteri, si trova nell'altra loggia. La capsula è notevolmente ispessita.

A più forte ingrandimento si rileva che oltre le logge che già erano visibili a piccolo ingrandimento se ne trovano altre, numerosissime e limitate da formazione connettivale più delicata. In questo stroma di connettivo si annidano numerosissime cellule polimorfe, la maggior parte però di aspetto fusiforme.

(Ganglio estirpato dopo 78 giorni). A piccolo ingrandimento si osserva che il ganglio appare distintamente diviso in due zone, di cui la maggiore più interna è ben colorata e nella quale si può bene riconoscere la struttura di un ganglio normale. L'altra zona situata da una sola parte verso la periferia, appare molto chiara e vi si riconosce grossolanamente la forma dei follicoli linfatici. La capsula che avvolge la glandola non appare modificata nè ispessita, però al disotto di essa appare una sottilissima stria, chiarissima, non continua, ma interrotta qua e là.

A più forte ingrandimento esaminando la porzione interna più colorata della glandola si rileva che essa è costituita di elementi a struttura regolarmente rotonda, disposti come normalmente in cordoni midollari, separati da alcune lacune linfatiche. Da questa porzione della glandola si passa quasi bruscamente nella zona più chiara, nella quale si osservano numerosi elementi poco colorati di aspetto fusiforme in mezzo a numerose fibrille di connettivo, costituendo larghe zone concentriche, rotondeggianti e disposte in fila lungo la periferia del ganglio, nelle quali si riconosce facilmente la configurazione del follicolo glandolare.

La stria chiara, già descritta a piccolo ingrandimento, è costituita da un aggregato di elementi pallidissimi di aspetto necrotico.

Esame microscopico del fegato. — Nei preparati colorati col picro-carminio si osservano a piccolo ingrandimento lobuli epatici considerevolmente diminuiti di volume, tantochè di alcuni di essi non resta che la parte centrale costituita dalla vena con poche cellule d'intorno. Questi residui di lobuli epatici tinti in giallo dal picro-carminio sono circondati da una massa di tessuto colorito in rosa, la quale in corrispondenza dei vasi presenta struttura nettamente fibrillare. Raramente la neoproduzione connettivale circonda completamente ed isola un solo lobulo: in genere essa circonda degli isolotti costituiti da residui di lobuli epatici, in questa massa connettivale si osservano una quantità enorme di canalicoli biliari neoformati; tanto in questi come nei canali biliari adulti l'epitelio è benissimo conservato.

CAVIA n. 16. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — Il ginocchio è poco aumentato di volume, esiste contrattura, però si palpano glandole inguinali grosse e piccole.

12 aprile 1910. — Irradiazione con tubo Drisler D. F. 14 cm.: irradiazione per 39 minuti. $Q = 20 X$.

21 aprile 1910. — Non è diminuito il gonfiore glandolare.

1° maggio 1910. — Le glandole sono diminuite di volume e più molli. Esiste sempre gonfiore al ginocchio e contrattura.

5 maggio 1910. Irradiazione trasformatore, filtro di alluminio, tubo Müller A. R. D. F. 10 cm.: Irradiazione per 25 minuti, Bordier 2 1/2.

7 maggio 1910. — Si sente una glandola oblunga che non pare diminuita nè rammollita.

10 maggio 1910. — Estirpata la glandola dall'inguine essa mostra di essere in parte caseificata. Si fanno un vetrino e due culture in agar glicerinato, una metà si pone in alcool per farne preparati, l'altra s'inocula nel peritoneo delle cavie n. 40-41.

7 giugno 1910. — Si palpano 4-5 glandolette; dure le piccole, più molli le grandi, le quali sono come grani di riso.

3 luglio 1910. — L'animale sta bene. Nulla di mutato.

Reperto microscopico del ganglio estirpato. — A piccolo ingrandimento si osserva una zona periferica di colorito molto chiaro, meno in una piccolissima porzione fortemente colorata, nella quale è agevole riconoscere la struttura di un ganglio normale. La zona chiara che rappresenta i tre quarti di tutto l'organo appare già di aspetto striato, connettivale, e racchiude nel suo centro come in un anello una zona rotonda, ben delimitata, assai scura.

A forte ingrandimento, la piccola zona oscura situata all'esterno si presenta costituita di elementi fortemente colorati, regolarmente rotondi, disposti come normalmente a follicoli separati da lacune linfatiche normali. A questo ingrandimento si osserva nella zona fibrosa che circonda il tubercolo, una disposizione delle fibrille connettivali, a zone concentriche che formano nello insieme delle figure nelle quali si può riconoscere la configurazione di un follicolo linfatico. Alla periferia del ganglio le fibrille connettivali sono disposte parallelamente costituendo una zona ben limitata che corrisponde ad un ispessimento della capsula. Le fibrille connettivali presentano numerose cellule fusiformi, fortemente colorate. La zona oscura centrale è costituita da un grandissimo numero di cellule rotonde fortemente colorate di vario volume, in mezzo alle quali si scorgono qua e là delle cellule giganti, da piccoli e scarsi ammassi di sostanza amorfa debolmente colorati, da numerosi granuli e detriti (V. tavola).

CAVIA n. 17. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — È manifesta la lesione articolare: il ginocchio è notevolmente tumefatto e si palpano una grossa glandola con altre minori all'inguine. Esiste contrattura.

21 aprile 1910. — Irradiazione tubo Drisler D. F. 14 cm.: irradiazione per 30 minuti, 2=20 X.

22 aprile 1910. — Non è diminuito il volume delle glandole.

28 aprile 1910. — Le glandole sono diminuite di volume e più molli: c'è sempre la contrattura.

1° maggio 1910. — Irradiazione col trasformatore. Filtro di alluminio. Tubo Müller A. R. D. F. 10 cm. irradiazione per 40 minuti. Pastiglia del Bordier 2 1/2.

5 maggio 1910. — Si sente solo una piccolissima glandola piuttosto dura.

10 maggio 1910. — Null'altro è mutato.

7 giugno 1910. — Si palpano due glandole, grandi come piselli, piuttosto dure e altre più piccole durissime.

2 luglio 1910. — Muore. Necropsia. Assenza di tubercolosi viscerale, fegato di color rosso-bruno, in alcuni punti quasi nero, specie sul bordo anteriore, molto diminuito di volume. Milza piccolissima rosso-bruna, capsule e reni di volume normale. Polmoni di color rosso-bruno. Stomaco ed intestini vuoti. Nella regione inguinale destra 4 gangli, due dei quali grossi come capocchie di spillo, due come ceci durissimi e aderenti, il ginocchio gonfio con movimenti limitati. Un grosso ascesso prerotuleo pieno di sostanza caseosa. Pezzi di tutti gli organi si fissano in alcool.

Osservazioni.

In uno solo di questi animali (cavia 17) si è verificata la morte spontanea al IV mese. Degli altri, due furono uccisi dopo tre mesi per controllare lo stato delle lesioni anatomo-patologiche: due sono viventi in ottima condizione di salute: essi presentano solo delle glandole inguinali piccole come grani di riso e durissime. Anche la tumefazione dei ginocchi è diminuita notevolmente.

Il reperto anatomo-patologico è stato dei più interessanti. In nessuno degli animali esaminati si è notato traccia di tubercolosi viscerale.

Questo gruppo di esperimenti dimostra dunque in modo anche più evidente l'azione favorevole dei raggi X sulle lesioni tubercolari. Era pregio dell'opera indagare per quale meccanismo ciò potesse verificarsi.

Esperienze di controllo.

IV serie di esperienze.

Animali inoculati colla cultura di bacilli tubercolari e non irradiati.

Il 12 marzo 1910 furono inoculati nel ginocchio 4 animali colla stessa cultura che servì alle esperienze della II e III serie. Due di questi animali morirono dopo 60 giorni presentando una tubercolosi gravissima diffusa a tutti i visceri. Due furono uccisi dopo 3 mesi. Riferiamo per brevità solo le storie di questi ultimi animali.

CAVIA n. 19. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — Si è resa manifesta la lesione articolare, ma non è molto cospicua, all'inguine si palpa una grossa glandola e altre minori: contrattura dell'arto.

15 aprile 1910. — Attraverso un'incisione inguinale si giunge su di una glandola grossa come una piccola nocciola e si cerca di asportarla. Essa è molto aderente cosicchè lavorando col coltello si ledono i vasi femorali che si legano subito.

La glandola presenta nel centro una cavità ascessuale ripiena di sostanza poltacea caseosa. Di questa si fanno quattro culture in agar glicerinato per strisciamento, e due vetrini portaoggetti da esaminare al microscopio.

Dell'altra metà, parte si tagliuzzava e si inocula nel peritoneo della cavia n. 21, parte si fissa in alcool assoluto. Reperto bacillare del preparato su vetro negativo (metodo del Kühne).

2 maggio 1910. — La contrattura dell'arto si mantiene. È apparsa una piccolissima glandola.

12 maggio 1910. — La glandolina è cresciuta un poco.

1 giugno 1910. — Si palpano due glandolette.

6 giugno 1910. — Si avvertono le due glandole, una grossa come un pisello e l'altra come un grano di riso.

11 giugno 1910. — Uccisione con cloroformio. La necropsopia mostra piccole glandole all'inguine in mezzo ad abbondante grasso. Vasto ascesso anteriore all'articolazione. Tubercolosi del polmone, del peritoneo e delle glandole mesenteriche. Fegato enorme con tubercoli. Milza piccola color ocre. Si asportano pezzettini di femore e si inoculano nel peritoneo delle cavie n. 21 e 22.

Reperto microscopico del ganglio estirpato. — A piccolo ingrandimento si vede una massa scura che occupa il ganglio, secondo il suo maggior diametro, arrivando da un lato fino alla periferia. Questa massa scura non è nettamente limitata dalla zona più chiara che la circonda, ma il passaggio dall'una all'altra è quasi da per tutto sfumato. Oltre questa massa oscura centrale di considerevoli dimensioni, se ne vedono altre più piccole, sia alla periferia che nello spessore del ganglio. Nella zona chiara non è riconoscibile neanche grossolanamente la struttura della glandola normale.

A forte ingrandimento le zone più oscure appaiono costituite da una massa amorfa con numerosissimi granuli e poche cellule rotonde fortemente colorate. La zona chiara è costituita da nuclei di forma rotonda od ovale assai più grossi della normale cellula linfatica, e da una sostanza fondamentale amorfa nella quale si trovano disseminati qua e là degli ammassi di detrito e di granuli, corrispondenti alle zone più oscure viste a piccolo ingrandimento. La capsula è qua e là leggermente ispessita, ma nello interno del ganglio non si trovano figure che accennino a neoformazione connettivale, nè che ricordino la struttura del follicolo linfatico.

CAVIA n. 20. — 12 marzo 1910. — Inoculazione con la solita emulsione.

11 aprile 1910. — Il ginocchio presenta una notevolissima lesione. Il gonfiore è assai cospicuo. Le glandole che si palpano all'inguine sono grandi come piselli. Esiste contrattura.

6 giugno 1910. — Necroscopia. Al ginocchio si notano tasche ascessuali periarticolari e porzioni necrotico-caseose sparse lungo i muscoli della coscia che appare scura, livida. Esiste la contrattura. Glandole inguinali fortemente ingrossate. Il torace mostra il cuore in diastole, i polmoni sono disseminati di grossi tubercoli. Il fegato è tutto ripieno di granulazioni. La milza è enorme e misura 5 centimetri di lunghezza, anch'essa tutta seminata di tubercoli. Grosse glandole mesenteriche. Si asportano porzioni di ogni organo per farne preparati.

Esame microscopico di un ganglio inguinale. — Esaminando a piccolo ingrandimento il ganglio che appare di notevole proporzione, si nota subito che per tutta la sua estensione è costituito da sostanza in massima parte amorfa, la colorazione non è uniforme, dove più intensa, dove percettibile appena, tanto da conferire al preparato un aspetto variegato. Verso un polo della glandola si nota una traccia di struttura glandolare.

Le zone scure sono costituite da ammassi di cellule rotonde, in mezzo alle quali si trovano detriti e granuli fortemente colorati. Tali ammassi a volta sono disposti a forma circolare intorno ad una zona chiara in mezzo alla quale si vedono frequentemente delle cellule giganti.

In nessuna parte si vedono cellule fusiformi, nè formazione di tessuto fibrillare. La capsula leggermente ispessita. Accanto a questo ganglio se ne trova un altro cogli identici caratteri.

V serie di esperienze.

Con questa serie di esperimenti ci proponemmo di studiare comparativamente la virulenza della tubercolosi negli animali irradiati e non irradiati. A questo scopo facemmo inoculazioni nella cavità peritoneale di cavia sane con frammenti di glandola e di ossa del ginocchio di cavia tubercolose (4 animali per serie).

Riassumiamo brevemente gli esperimenti:

10 giugno 1910. (Esp.: 21, 22, 23, 24). — S'inoculano nella cavità peritoneale a due cavia dei frammenti di glandole inguinali estirpate alla cavia n. 19 (IV serie) e ad altre due cavia dei frammenti di ossa articolari appartenenti allo stesso animale.

Uno di questi ultimi animali muore il 3 luglio; alla autopsia si trova una tubercolosi diffusa e gravissima di tutte le glandole addominali e toraciche.

Gli altri animali ebbero una sopravvivenza di 30-40 giorni e presentarono le caratteristiche di una tubercolosi viscerale diffusa.

Inoculazioni endoperitoneali con materiale tubercolare tolto alle cavia irradiate una sola volta.

10 maggio 1910. (Esperienze 25-26). — Inoculazione con frammenti di glandole inguinali escisse al n. 13. I due animali sono ancora viventi, presentano solo glandole tumefatte e piuttosto dure in corrispondenza degli inguini.

10 giugno 1910. (Esperienze 27-28). — Inoculazione a due cavia sane di frammenti di ossa articolari del ginocchio tolti al n. 14. Uno di questi animali (n. 27) viene ucciso il 12 luglio. All'autopsia si notano tre glandole grosse come piselli all'inguine sinistro, due un poco più grosse all'inguine destro. Ai lati della apofisi ensiforme aderiscono due glandole grosse come piselli, dietro allo sterno un pacchetto di glandole grosse come un fagiolo. Un altro pacco un poco più grosso è formato dalle glandole peribronchiali. Vi sono inoltre glandole disseminate sul fomento e sul mesenterio, sul fegato tre o quattro noduli tubercolari, la milza di colorito rosso-scuro bernoccoluta, disseminata di tubercoli, gli altri organi normali. L'altro animale (n. 28) vive in buone condizioni di salute generale, presenta solo numerose glandole tumefatte in corrispondenza degli inguini.

Inoculazioni endoperitoneali con materiale tubercolare tolto alle cavia irradiate due volte.

7 maggio 1910. (Esperienze 29-30). — Inoculazione con frammenti di glandole tolte al n. 15. In uno di questi animali ucciso dopo un mese non si trova traccia di tubercolosi nè glandulare nè viscerale, l'altro animale (n. 30) è ancora vivente con ingorghi glandulari agl'inguini.

7 maggio 1910. (Esperienze n. 31-32). — Inoculazione con frammenti di glandole tolte al n. 16. Uno di questi animali (31) viene ucciso il 14 luglio. Si trovano glandole inguinali ingrossate, pochi tubercoli nell'omento e nei polmoni.

10 giugno 1910. (Esperienze 33-34). — Inoculazione con frammenti ossei tolti al ginocchio della cavia 15. Si uccide l'animale dopo un mese. In corrispondenza all'inguine sinistro si trovano glandole grosse come piselli, dure, non caseificate, non aderenti, all'inguine destro glandole in egual numero ma più piccole. Dietro lo sterno due glandole grosse come fagioli, dure non caseificate. La milza è di colorito roseo con piccole chiazze puntiformi di colorito più chiaro. L'altro animale (34) è ancora vivente col solito ingorgo delle glandole inguinali.

Riassunto e critica delle esperienze.

I risultati da noi ottenuti sono tutti riferiti a gruppi di cavia inoculate con la emulsione di cultura tubercolare dello stesso stipite. In genere l'animale inoculato nel modo su descritto, per uno spazio di tempo che oscilla dai 15 ai 20 giorni, non presenta alcun fenomeno notevole nella regione lesa; poi, contemporaneamente ad un modico turgore, si presenta una posizione in contrattura dell'arto, alterazioni che vanno sempre più aumentando fino a divenire molto cospicue verso i 40-50 giorni.

Solo dopo circa un mese, notansi all'inguine quando una, quando più glandole linfatiche che crescono di volume e sono dure e pastose. In genere la lesione del ginocchio a questo periodo non ha invaso le cartilagini d'incrostazione nè le ossa, soltanto si avverte macroscopicamente una iperemia intensa del periostio che riveste le epifisi ossee. Le granulazioni tubercolari invece invadono i tessuti capsulari e pericapsulari, associandosi costantemente ad uno o più ascessi contenenti masse poltacee giallo chiare che avvolgono l'articolazione e la deformano notevolmente. Le glandole linfatiche inguinali, assai tumefatte, che si sono esaminate al microscopio, presentano le caratteristiche dell'invasione tubercolare.

La struttura normale del tessuto linfatico è scomparsa; dapprima le glandole si presentano occupate o tutte o in parte da ammassi di cellule endotelioidi, fortemente colorate, nei quali talora si riscontra una cellula gigante, in seguito si osserva la distruzione e la necrosi caseosa delle porzioni centrali, e nella capsula che circonda la glandola, quasi mai abbiamo potuto osservare la più lieve reazione; solo qualche volta questa reazione si vede, ma in proporzione assai modesta. Con le colorazioni specifiche furono cercati e trovati i bacilli di Koch in queste glandole; in ogni caso però non si è mai dimostrata la presenza di altri germi, i quali avrebbero potuto sviare i fatti e prestarsi ad interpretazioni erranee. Per accertarci che l'animale fosse realmente tubercoloso abbiamo voluto averne sempre l'assicurazione anche mediante la prova biologica e culturale, la prima servendoci

anche a determinare il grado di virulenza dell'infezione. L'esame culturale fatto su agar glicerinato, per strisciamento dei prodotti contenuti nelle sacche marciuose delle ghiandole che ci servivano per inoculare nel peritoneo le cavie di controllo, si è dimostrato sempre negativo. Invece l'inoculazione di ghiandole o di porzioni di elementi articolari ammalati e spezzettati nel peritoneo delle cavie di controllo diede sempre luogo a tubercolosi generalizzata dell'animale, uccidendolo entro 30-40 giorni circa.

Negli animali sottoposti alla irradiazione con la tecnica indicata in principio l'evoluzione ed i reperti anatomico-patologici furono ben differenti.

La sopravvivenza degli animali irradiati è stata sempre sensibilmente superiore a quella degli animali non irradiati; la differenza è stata considerevole per gli animali irradiati due volte, due dei quali sono ancora viventi (8-6 mesi dopo l'inoculazione).

Le ghiandole risentono con grandissima rapidità l'azione dei raggi, diminuendo di volume ed aumentando di consistenza; dopo alcuni mesi sono appena palpabili.

La miglioria nella lesione del ginocchio si manifesta con una diminuzione della contrattura e dopo parecchi mesi con una leggera detumefazione.

Interessantissimo è stato l'esame anatomico-patologico delle ghiandole linfatiche studiate comparativamente negli animali irradiati e non irradiati. Nelle cavie appartenenti alla prima serie di esperienze i reperti delle due specie di ghiandole non hanno presentato differenze sensibili, probabilmente per la poca intensità della irradiazione usata e per il breve periodo di sopravvivenza. Questo fenomeno è di grande interesse teorico come vedremo in seguito.

Negli esperimenti della seconda e terza serie invece il reperto anatomico degli animali irradiati differisce notevolmente da quello degli animali non irradiati; nei primi la ghiandola subisce una trasformazione fibrosa che avvolge completamente il tubercolo: nelle ghiandole delle cavie non irradiate manca qualsiasi traccia di neoformazione connettivale. La tubercolosi degli animali irradiati è assai meno grave e diffusa e nelle cavie irradiate due volte non va oltre le ghiandole inguinali. Le esperienze di controllo collimano perfettamente con i dati suesposti. Le inoculazioni endoperitoneali fatte con materiale tubercoloso di cavie irradiate ha dato luogo ad una tubercolosi assai mite cosicchè 5 di tali animali sono ancora viventi (4-5 mesi dopo l'inoculazione), mentre le cavie inoculate con materiale non irradiato morirono dopo 30-40 giorni con tubercolosi diffusa a tutti i visceri.

Meccanismo d'azione dei raggi X.

Le esperienze surriferite dimostrano nel modo più luminoso l'azione favorevole dei raggi X sulla tubercolosi sperimentale delle articolazioni e delle ghiandole. Questo risultato era da aspettarsi per chi conosca i risultati della esperienza clinica; giova ora indagare se dai nostri esperimenti è possibile trarre qualche deduzione sul meccanismo d'azione dei raggi.

Le opinioni degli autori a questo proposito non sono concordi. Ciò dipende certamente dal fatto che i lavori sperimentali su questo argomento sono assai



scarsi. Anzi sulla radioterapia delle artropatie sperimentali non ci risulta che esista alcun lavoro: sulla radioterapia delle adenopatie tubercolari ci sono note le esperienze del Mühsam comparse nel 1898.

I risultati da noi ottenuti sono assai più decisivi di quelli riferiti dal Mühsam. Gli animali da lui inoculati ed irradiati vissero solo in media 16 giorni di più di quelli non irradiati; egli osservò un incapsulamento della tubercolosi al luogo dell'inoculazione ed una minore estensione agli organi interni: il Mühsam non praticò esami microscopici. I nostri animali inoculati e irradiati hanno avuto invece una sopravvivenza di parecchi mesi, alcuni sono sempre viventi. Fanno eccezione gli animali della prima serie di esperimento che vissero solo 15 giorni di più degli animali non irradiati ad eccezione della cavia n. 4. I risultati di questa serie di esperienze si avvicinano a quelli ottenuti dal Mühsam probabilmente per la insufficienza delle dosi adoperate.

Il Mühsam non accenna nel suo lavoro nè alla qualità, nè alla quantità di raggi usati: è da notare però che egli fece le sue esperienze nel 1898, quando cioè la tecnica radiologica era ben lontana dall'attuale perfezione.

Sul meccanismo di azione dei raggi possono discutersi tre ipotesi.

- I. O i raggi hanno un'azione diretta distruttiva sulle cellule tubercolari;
- II. O il processo di sclerosi provocata dalla irradiazione costituisce un ambiente poco favorevole per la vitalità del bacillo;
- III. O i raggi hanno azione diretta sul bacillo uccidendolo o diminuendone la virulenza.

I. La prima ipotesi è sostenuta dallo Scholtz; egli osservò degenerazione delle cellule epitelioidi e stabili che per i processi degenerativi delle cellule tubercolari e per i processi di flogosi nelle vicinanze il tubercolo scompare. Che i raggi abbiano un'azione sul tessuto di granulazione è ammesso anche dal Kienböck, il quale però afferma che « la radiosensibilità dei linfomi tubercolari non è molto elevata » e consiglia perciò irradiazioni energiche.

Le nostre esperienze dimostrano che il tessuto della granulazione tuberculare è infinitamente più resistente all'azione dei raggi del tessuto adenoide; difatti in molte glandole, nelle quali il tessuto adenoide era completamente scomparso e sostituito da tessuto connettivo, abbiamo potuto osservare moltissime cellule del tubercolo ben conservate e ben colorate. Particolarmente istruttiva a questo riguardo è l'osservazione della cavia 16 (v. tavola). Oltre di che mai abbiamo potuto osservare nelle granulazioni tubercolari delle forme che accennassero a una neoformazione connettivale (cellule fusiformi, fibrille).

Ciò del resto non ci sembra in disaccordo colle leggi ben note sull'azione biologica dei raggi X, messe in luce principalmente dal Bergonié e dal Tribondeau: i raggi esercitano a preferenza la loro azione sui tessuti giovani ed in via di rapido sviluppo e di continuo rinnovamento. Ora il tubercolo rappresenta un prodotto ad accrescimento rapido, ma limitato, e ben differente quindi dai tumori maligni il cui accrescimento, per così dire, non ha limiti e dai tessuti adenoidi, sempre in via di continua e rapida rinnovazione.

II. Assai più logica ci sembra la seconda ipotesi. Che i raggi X producano sclerosi dei gangli è un fatto già accertato dall'osservazione clinica ed è indubitato che tale sclerosi deve rappresentare non piccola parte nel processo di guarigione,

poichè è appunto la sclerosi il processo per il quale si verifica talvolta la guarigione spontanea. I bacilli non trovano più nel tessuto sclerosato un mezzo nutritivo sufficiente, di qui la loro morte (Kienböck). Anche P'Iselin dà molto peso alla sclerosi dei tessuti. Egli dopo aver dichiarato che il trattamento radioterapico della tubercolosi non ha fondamento scientifico, suppone che gli elementi epitelioidi vengono danneggiati e che il tessuto di granulazione si trasformi in connettivo cicatriziale nel senso della guarigione naturale. Dalle nostre esperienze risulta in modo evidente che la sclerosi delle glandole si fa a spese delle regioni non invase dal processo tubercolare: si ha prima distruzione delle cellule linfatiche (già dimostrata sperimentalmente dall'Heinecke) e secondariamente proliferazione delle cellule connettivali dello stroma della glandola fino alla formazione di tessuto connettivo adulto. In molti gangli così sclerosati è possibile riconoscere dalla forma e dalla disposizione dei fasci connettivali la forma e la disposizione grossolana dei follicoli linfatici, il che dimostra che i follicoli sclerosati non erano stati evidentemente la sede di un processo tubercolare, che li avrebbe distrutti *in toto*: del resto l'azione sclerotizzante dei raggi X è stata bene accertata sperimentalmente in alcuni organi sani (reni), mai, a quanto ci risulta, sul fegato. Noi invece abbiamo osservato una vera forma di cirrosi epatica con neoformazione di canalicoli biliari. È questo ultimo un reperto nuovo per la interpretazione del quale sono necessari nuovi esperimenti. Il fatto osservato è tanto più interessante in quanto gli autori che si sono occupati dell'azione dei raggi Röntgen sul fegato, hanno notato oltre la degenerazione e l'atrofia delle cellule epatiche, anche l'atrofia e la caduta degli epiteli dei canalicoli biliari che invece nel nostro caso erano ben conservati. Che nel nostro caso la cirrosi fosse dovuta all'azione dei raggi si può desumere dal fatto che essa anche macroscopicamente era ben evidente nelle parti del fegato, non protette dalle coste e dallo sterno: tali regioni spiccavano per il loro colorito giallo chiaro sulle parti vicine nascoste sotto l'arco costale.

Riassumendo, i raggi X hanno dimostrato nei nostri esperimenti un'azione sclerotizzante delle più manifeste sulle glandole linfatiche, ed è certamente a tale azione che deve almeno in parte attribuirsi l'evoluzione assai più benigna della tubercolosi negli animali irradiati. Ma se tale azione sclerotizzante può spiegare l'attenuazione della tubercolosi glandolare, non può darci luce per spiegare l'attenuazione della tubercolosi articolare. Difatti nei nostri esperimenti (forse per la brevità del tempo) non abbiamo notato sclerosi dei tessuti articolari, che pure nell'uomo è frequentissima. Anzi è a tale processo di sclerosi, provocato e favorito dai raggi, che Iselin attribuisce i buoni risultati da lui ottenuti nelle artropatie tubercolari dell'uomo.

III. Appare dunque come molto fondata la ipotesi di un'azione diretta dei raggi sui bacilli tubercolari.

Le esperienze condotte dagli autori per studiare l'azione dei raggi sulle culture *in vitro* hanno dato risultati contraddittori. Il Lortet e Genoud e successivamente Luraschi, Fiorentino e Jastram, osservarono un'attenuazione delle culture tubercolari, mentre il Pott aveva ottenuto risultati negativi.

Nella prima serie dei nostri esperimenti noi abbiamo osservato che la sopravvivenza degli animali irradiati è stata sensibilmente superiore a quella degli animali non irradiati, non ostante che nelle glandole di tali animali mancassero fatti

evidenti di neoproduzione connettivale (verosimilmente per la brevità del tempo e per le dosi più piccole adoperate).

Inoltre i risultati ottenuti colla inoculazione di tessuti articolari irradiati collimano perfettamente con quelli osservati per mezzo della inoculazione delle glandole. Nelle due serie di esperimenti la tubercolosi provocata si è rivelata infinitamente più benigna di quella osservata in seguito alla inoculazione di tessuti non irradiati. Ora se può invocarsi la sclerosi delle glandole come causa di attenuazione dei bacilli in esse contenuti, non può riconoscersi un simile meccanismo per l'attenuazione dei bacilli provenienti dai tessuti articolari e periarticolari che non presentavano traccia di processi sclerotici.

Notiamo infine come i risultati riferiti siano stati ottenuti pressochè costantemente con delle dosi di raggi compatibili con la integrità della pelle. Ciò dimostra non del tutto esatta l'affermazione del De Wetterer, il quale ammette un'azione reale dei raggi X sulle culture, ma ritiene che praticamente tale azione non sia degna di considerazione, poichè la dose necessaria alla morte dei microrganismi è molto più alta della dose massima tollerabile senza danno dei tessuti. Per conseguenza l'azione curativa dei raggi X nei processi infettivi non potrebbe basarsi sulla distruzione dei microrganismi nè sulla disinfezione dei tessuti. Certamente non possiamo senz'altro applicare alla patologia umana i risultati dei nostri esperimenti, specialmente per le glandole situate profondamente, ma per le glandole superficiali noi possiamo applicare col sistema così detto dei fochi incrociati delle dosi anche più energiche di quelle adoperate nei nostri esperimenti, con le quali, come questi dimostrano, può sperarsi un'attuazione della virulenza dei bacilli, il che praticamente non è trascurabile.

Conclusioni.

I. I nostri esperimenti confermano la ben nota azione favorevole dei raggi X sulle adeniti e sulle artropatie tubercolari.

II. I raggi X alle dosi da noi usate (20 unità H) hanno virtù di limitare il processo tubercolare alla articolazione inoculata e alle glandole dell'inguine corrispondente, ma non sterilizzano completamente i tessuti sede del processo tubercolare, perchè questo si è riprodotto costantemente negli animali sani inoculati con frammenti di tessuti articolari e di glandole tubercolose.

III. La tubercolosi riprodotta con la inoculazione dei tessuti irradiati è tanto più grave quanto più debole fu la irradiazione usata; è gravissima e rapidamente mortale negli animali inoculati con tessuti non irradiati.

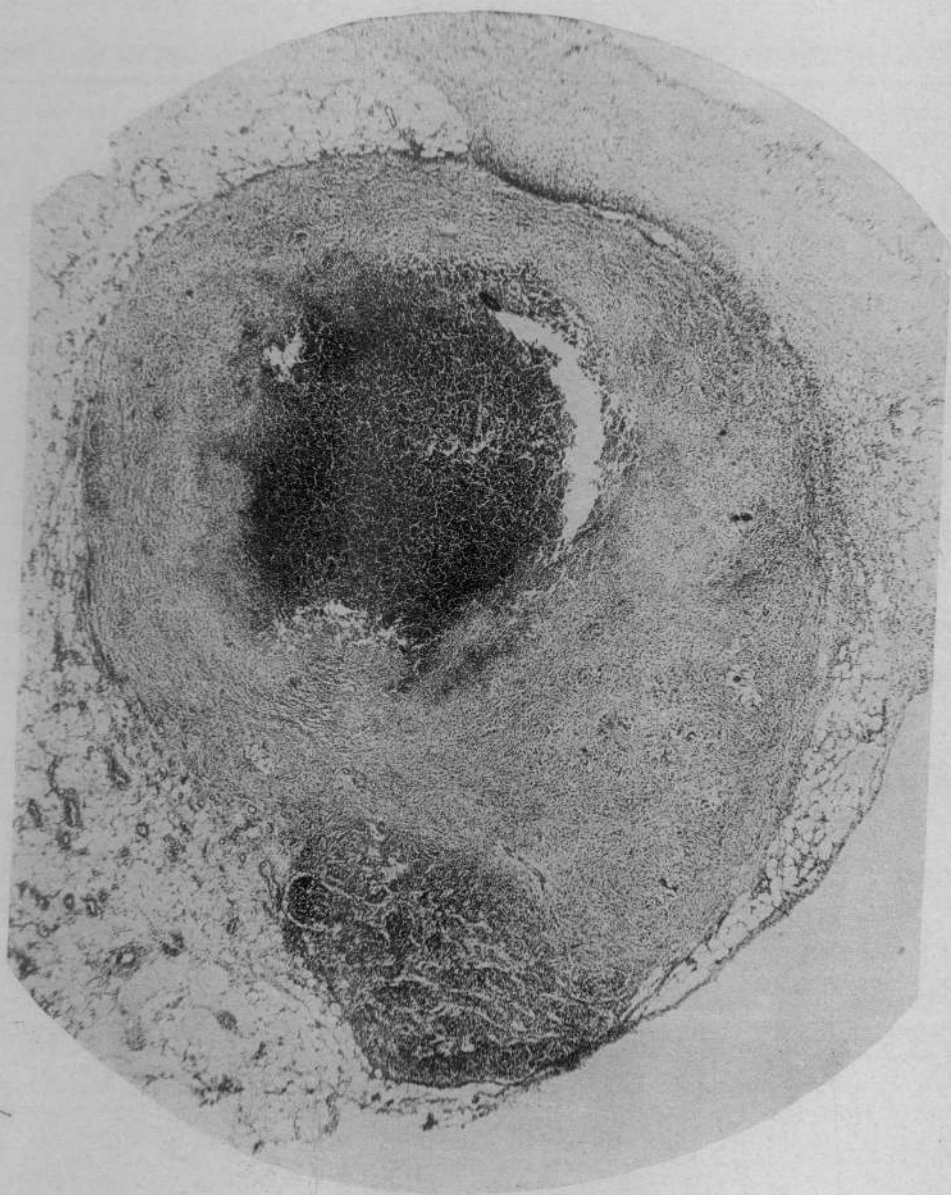
IV. Gli effetti benefici della irradiazione sono dovuti in parte ad un'azione diretta sui bacilli, in parte alle cattive condizioni di vita create al bacillo dalla sclerosi che avvolge ed isola completamente le masse tubercolari.

V. Tale processo di sclerosi non si forma a spese dei tessuti di granulazione tubercolare, ma dello stroma stesso dei follicoli linfatici sani.

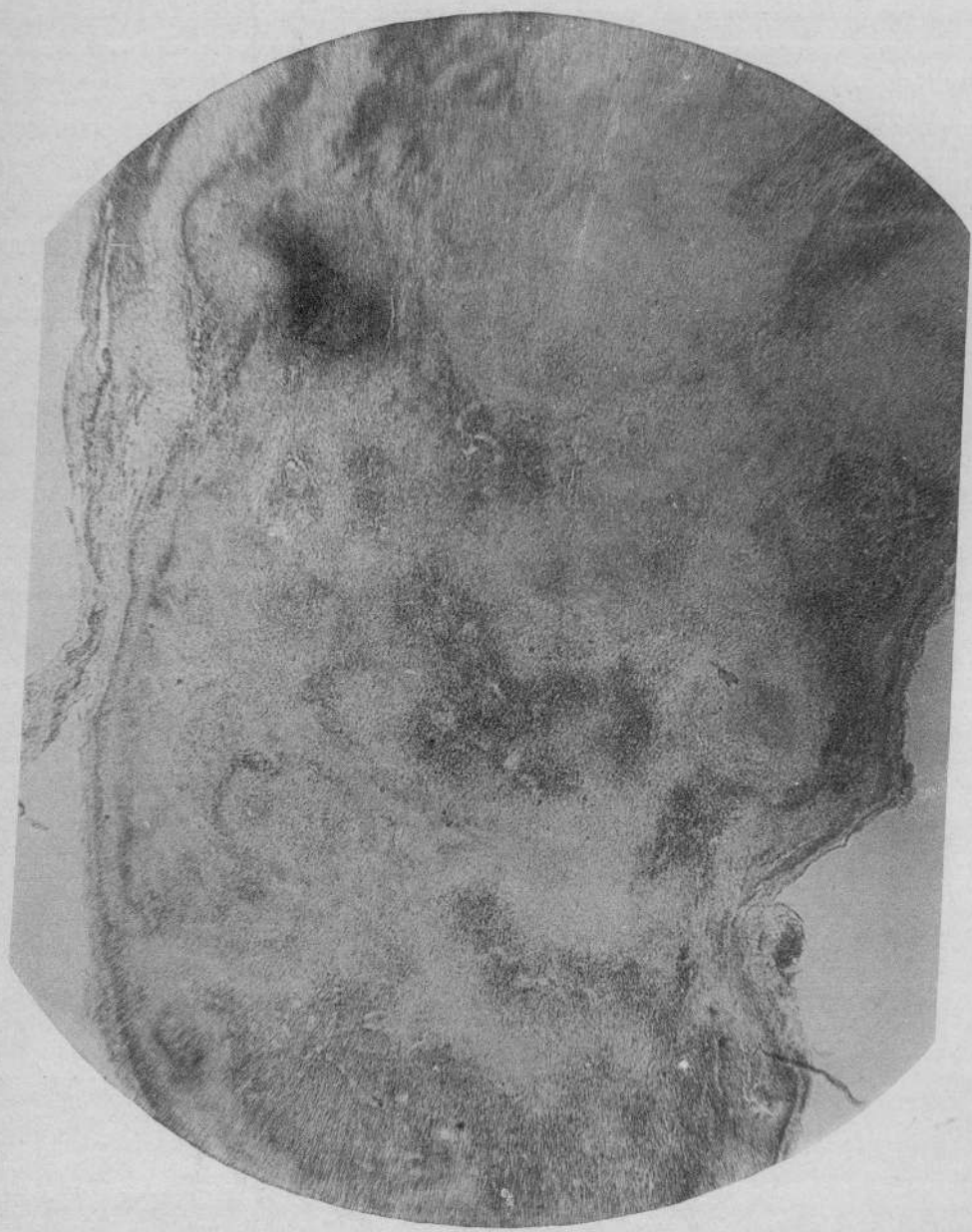
Roma, 10 agosto 1910.







CAVIA n. 10. — Inoculazione di cultura tubercolare nell'articolazione del ginocchio. — Due irradiazioni. — Sezione di un ganglio inguinale estirpato dopo 35 giorni. — Trasformazione sclerosa del ganglio che presenta nel centro e verso l'alto una granulazione tubercolare; in basso e alla periferia porzione di ghiandola normale.



CAVIA n. 20. — Inoculazione di cultura tubercolare nell'articolazione del ginocchio. — Nessuna irradiazione. — Sezione di un ganglio inguinale estirpato dopo 78 giorni. — Leggero ispessimento della capsula; caseificazione pressochè completa del ganglio senza tracce di trasformazione sclerosa.



IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, ricamente illustrati, sicché i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, uter preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciall corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica una rubrica speciale e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia i più completi possibili e che meglio rispondono alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . .	L. 15	23
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica »	15	23
3. Alle tre sezioni insieme	20	30
4. Alla sola sezione pratica	10	15

Un num. separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 50.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli illustrati di 48 pagine, che in fine di anno formeranno due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine.