

Mobil. B. 70/4

4.

PROF. MARIANO MESSINI



I « Microelementi » in Medicina

—
ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. II, 1945-XX
—

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

PROF. MARIANO MESSINI

I « Microelementi » in Medicina

ISTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. II, 1943-XXI

MARIANO MESSINI

I « MICROELEMENTI » IN MEDICINA

I nostri comuni mezzi d'indagine chimica e chimico fisica ci permettono di considerare una serie di elementi fondamentali (carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto, solfo, fosforo, calcio, sodio, cloro, magnesio, potassio) dimostrabili nella composizione degli organismi animali e le ricerche di biochimica hanno oramai da molti anni messo in evidenza i rapporti quantitativi fra i detti elementi fondamentali, non solo in condizioni fisiologiche, ma anche in molte condizioni patologiche; il comportamento, ad esempio, del cloro e del sodio nelle nefropatie e nelle malattie con alterazione del ricambio idrico (diabete insipido), le alterazioni del ricambio del calcio e del fosforo specialmente in alcune disfunzioni endocrine, rappresentano fatti abbastanza ben studiati e dei quali, malgrado l'esuberanza spesso dannosa di ricerche non sempre sufficientemente vagliate, è possibile oggi avere nozione precisa. Sorge a questo punto spontaneo il quesito se si possa attribuire una « importanza » biologica preminente agli elementi che sono negli organismi presenti in quantità elevata e che sono quindi più facilmente valutabili; oppure se ciò sia arbitrario, in considerazione del fatto che non pochi momenti di condizioni fisiologiche, fisiopatologiche e terapeutiche, apparentemente ben note, ci sfuggono. È consentito ritenere che il fattore « quantità » di un elemento possa avere per se stesso scarso valore agli effetti della valutazione del suo significato biologico e siamo perciò autorizzati a chiederci se accanto all'indiscutibile « importanza » di elementi presenti nell'orga-

nismo in quantità sufficienti ad essere determinate con i mezzi d'indagine più comunemente usati, sia ammissibile l'importanza di elementi presenti in quantità così piccole da non poter essere con i detti mezzi svelate. Noi siamo, del resto, già abituati, nei riguardi del fattore quantità, a valutare entità estremamente piccole, quali sono rappresentate, ad esempio, dalle concentrazioni attive, in condizioni fisiologiche, di vitamine e di alcuni ormoni; il fabbisogno quotidiano in vitamina D è, ad esempio, di g. 0,000002 - 0,000005 (γ 2-3).

Il 99,9 % della materia vivente è costituito da carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto, solfo, fosforo, calcio; il restante 0,1 % è costituito da altri elementi. In biologia generale si era osservato, specialmente col metodo delle colture vegetali in acqua, che accanto ai 70 elementi indispensabili secondo le classiche ricerche di Liebig (carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto, solfo, fosforo, potassio, calcio, magnesio, ferro) erano da considerare come indispensabili anche altri elementi, quali il rame, lo iodio, il manganese, lo zinco, l'arsenico, il fluoro, il bromo. Ma la perfezione sempre maggiore raggiunta in questi ultimi anni dai metodi di analisi condotti su organismi, sia vegetali che animali, ha dimostrato l'esistenza in questi di una trentina di elementi. È evidentemente arbitrario escludere che un ulteriore perfezionamento dei mezzi di indagine permetta di dimostrare negli organismi l'esistenza di tutti o di quasi tutti i 92 elementi della corteccia terrestre conosciuti.

Dobbiamo anche chiederci se gli elementi dimostrati in piccola quantità negli organismi viventi siano da considerare casualmente presenti, cioè quali « impurità », o abbiano invece una determinata funzione e se sia possibile in biologia, o addirittura sul terreno clinico, dimostrare alterazioni di detta funzione. È interessante rilevare che non solo i vari organismi nei loro rapporti con l'ambiente, ma anche i singoli organi di un determinato organismo hanno una capacità selettiva da cui deriva l'attitudine a concentrare in essi alcuni elementi. Il plankton, per esempio, contiene 100.000 volte più zinco che non l'acqua di mare, calcio e rame 10.000, silicio e ferro e arsenico 1.000 volte di più (Vernadsky). Nella nostra materia organica avviene un ammassamento enorme di carbonio che è contenuto nella proporzione del 0,008 % nel-

l'aria (0,05 % di CO_2) e del 0,08 % nella corteccia terrestre. Analogamente a come lo iodio è accumulato nella tiroide (prevalentemente a formare un aminoacido iodato, la diiodotirosina), il rame è accumulato nel fegato, lo zinco nelle ghiandole germinali, il cobalto e il nichel nel pancreas, lo stagno nella mucosa della lingua. È ammissibile che la diversa elettiva ripartizione dei detti microelementi nei vari organi sia legata alle particolari capacità metaboliche di detti organi e abbia importanza nella loro attività funzionale in condizioni normali e in condizioni patologiche; il meccanismo d'azione può essere talora quello catalitico, che, per alcuni elementi in tracce, è stato ampiamente studiato (*).

Quando i nuovi mezzi di indagine chimica e chimico-fisica saranno usati anche nei riguardi della fisiologia, della clinica e della terapia e si potrà lavorare su abbondante materiale con metodo anche statistico, potremo indagare, nell'ambito dei rapporti fra le concentrazioni infinitamente piccole e trovare, sulla sola base dei lavori seri eseguiti, quel filo d'Arianna atto a guidarci nel dedalo delle infinite strade che possono portare alla comprensione di alcuni fenomeni biologici e di alcune azioni terapeutiche.

L'aria, l'acqua e i diversi alimenti rappresentano i principali mezzi di introduzione nel nostro organismo dei « microelementi ». L'aria rappresenta un mezzo contenente molecole o aggregati di molecole in fase solida o liquida a costituire quel cosiddetto « aerogel », nel quale, anche in zone lontane da città industriali è stata dimostrata la presenza di « microelementi », onde si è creata una climatologia chimica, che è ancora al suo inizio.

L'acqua costituisce uno dei principali mezzi di apporto all'organismo degli elementi inorganici in piccola quantità; a seconda degli strati sui quali essa scorre, della velocità che la corrente possiede, si carica più o meno di principi minerali a costituire le comuni acque potabili o le cosiddette acque minerali. Dei 92 elementi conosciuti, 57 sono stati dimostrati nelle acque naturalmente mineralizzate (Vogt). Fra le sostanze di cui si deve tener conto nella classificazione delle acque minerali, si ritiene oggi si debbano considerare anche i microelementi; secondo Kühnau in dette solu-

(*) G. M. SCHWAB, *Handbuch der Katalyse*. Ed. Springer, Wien, 1931.

zioni naturali si trovano quasi sempre: manganese, alluminio, zinco, rame; molto spesso: stagno, argento, titanio, piombo, berillio; spesso: cobalto, nichel, gallio, germanio, molibdeno, bismuto, cadmio; talora: cromo, volframio, tallio, selenio, mercurio, oro, vanadio, uranio, zirkonio, ittrio, cerio, lantanio, praseodimio, neodimio, tantalio, indio. Interessante è il fatto che ad alcuni dei detti elementi (rame, manganese, cobalto, zinco) è stato dato il nome di vitamine inorganiche. È noto che alcuni elementi di cui sono ricche molte acque minerali sono presenti in una forma chimica adatta ad esplicare la migliore azione farmacologica; ciò avviene, ad esempio, per lo zolfo e per il ferro; si può pensare, afferma giustamente il Vogt (*), che nelle acque minerali anche alcuni microelementi si trovino in uno stato chimico adatto all'azione biologica e alla loro utilizzazione da parte dell'organismo.

Possiamo pertanto chiederci per le acque minerali (e questa considerazione può avere più vasta estensione) se la comune analisi chimica, condotta con i soliti metodi, ci dia solo l'aspetto della grossolana intelaiatura chimica costituente la soluzione salina, e se l'attività terapeutica sia invece legata a tutto il complesso degli elementi presenti in quantità minima in determinati rapporti di concentrazione e all'insieme delle proprietà fisiche della soluzione (**).

Un singolarissimo fenomeno è stato da me e dal Guadagnini (***) messo in evidenza in ricerche eseguite su un testo biologico isolato,

(*) H. VOGT, *Mikrostoffe und Balneologie*. « Clin. Term. », vol. I, pag. 285-291, 1941.

(**) Noi ci orientammo, in ricerche soprattutto cliniche, verso la concezione d'una azione equilibratrice delle acque minerali comparabile a quella delle soluzioni tampone in biologia. Verso la stessa concezione, a reciproca insaputa, si orientava, dal punto di vista chimico, la Scuola chimica di Bologna; lo Scaramelli in una comunicazione al X Congresso Internazionale di chimica del 1938, dimostrava infatti la notevole capacità regolatrice che le acque minerali hanno in relazione alla resistenza che esse presentano nel variare il proprio pH col variare della concentrazione o con l'aggiunta di ioni idrogeno o ossidrilici. Il Bragagnolo (*Le acque minerali ecc.* « Ann. di Chim. Appl. », vol. 32, pag. 121-162, 1942) ha dimostrato il potere tampone di acque minerali nelle quali aveva, d'altro canto, rilevata mediante l'analisi spettrografica, l'esistenza di numerose sostanze in tracce.

(***) M. MESSINI e G. GUADAGNINI, *Dimostrazione di una singolare proprietà, che alcune acque minerali esercitano su un testo biologico, quale base all'interpretazione generale della loro azione terapeutica*. « Clin. Term. », vol. 2, pag. 57-75, 1942.

mediante un particolare indirizzo di indagine, inteso a studiare il comportamento delle acque minerali come base alla interpretazione generale della loro azione terapeutica: un intestino isolato di coniglio che si contrae perfettamente in soluzione di Ringer quando sia immerso in soluzione cloruro-sodica semplice presenta un arresto della propria contrattilità; se a detta soluzione cloruro-sodica si aggiunge una piccola quantità di una determinata acqua minerale (Teffuccio) si osserva che l'organo isolato ripresenta una contrattilità più ampia di quella che presentava nella soluzione fisiologica completa; tale contrattilità è di tipo perfettamente normale e può continuare anche per molte ore; esaminando la composizione della soluzione cloruro-sodica, cui è stata aggiunta una piccola quantità di acqua minerale, è evidente trattarsi di una soluzione complessa, la quale, pur avendo perfette proprietà fisiologiche, non ha affatto, dal punto di vista qualitativo e quantitativo dei suoi componenti, le caratteristiche di una soluzione fisiologica completa. Si può dire che il complesso delle proprietà chimiche e fisiche dell'acqua minerale aggiunta in piccola quantità può sostituire l'effetto biologico di elettroliti considerati, ad una determinata concentrazione, indispensabili agli effetti biologici; forse in tale complesso rientrano anche elementi in traccia che non risultano presenti sulla base delle comuni analisi.

Per la migliore interpretazione di molti fenomeni biologici, comprendendo in essi anche le comuni osservazioni di risultati terapeutici, è necessario che il biologo, il medico, tengano sempre presente la elevatissima sensibilità di ogni manifestazione ove esiste il fattore vita, in confronto alle relativamente scarse possibilità dei nostri più comuni artifici tecnici basati su fenomeni chimici o chimico-fisici da noi valutabili. Per dare degli esempi in cifre ricordo che la dose minima di muschio sensibile all'olfatto è compresa fra 1×10^{-14} e 1×10^{-16} . Secondo Karaoglonov la quantità di ione che può essere dimostrata con le comuni reazioni a colore o a precipitazione in 10 cc. di liquido durante una osservazione di 24 ore sta fra 0,2 e 60 γ in condizioni favorevoli e fra 40.000 e 80.000 γ in condizioni sfavorevoli. I metodi più moderni consentono una sensibilità più elevata, ma hanno sinora l'inconveniente che la loro pratica attuazione presenta difficoltà ancora maggiori di

quelle delle comuni analisi qualitative; dell'arsenico, ad esempio, col metodo elettrometrico sono determinabili anche 5-10 γ , del boro 2-20 γ , dello iodio anche 0,1 γ con abbastanza esattezza, del cobalto 0,05 γ , di rame, piombo, zinco fino a 5 γ , i reattivi più sensibili per questi elementi sono il ditizone, l'8-ossichinolina e, specialmente, la tionalide. Con i metodi spettroanalitici la sensibilità è molto alta e con evaporazioni frazionate può essere portata sino a g. 10^{-6} - 10^{-8} (1-0,01 γ); nei metodi qualitativi viene determinata la posizione delle linee spettrali nello spettro, mentre nei metodi quantitativi si può paragonare fotometricamente l'intervento di una certa linea dell'elemento ricercato con quella di una linea di un elemento noto; tuttavia anche con questi metodi la valutazione è spesso approssimativa entro ben determinabili ordini di grandezza. I nuovi metodi hanno, per esempio, dimostrato errate le vecchie analisi dell'acqua di mare nella quale l'oro è contenuto nella quantità di 0,004 γ per litro e non di 60 γ per litro e il boro nella quantità di mg. 20 e non come si riteneva prima di mg. 0,2 per litro. Come si è detto, alla maggior parte degli elementi del sistema periodico, dimostrabili con i metodi di indagine, è stato attribuito un valore biologico. È noto che, secondo Mendelejeff, le proprietà fisiche e chimiche degli elementi sono una funzione periodica del peso atomico; sulla base di quella legge di periodicità fu possibile una vera sistematica degli elementi contenuti nella tabella o sistema periodico di Mendelejeff; tale sistema permise al suo scopritore la previsione delle proprietà di elementi ancora alla scienza non noti. Nel detto sistema degli elementi questi sono raggruppati in modo tale che ciascuno elemento situato a destra possiede un numero d'ordine più grande di 1 e questo numero d'ordine significa il numero delle cariche dei nuclei e quindi il numero degli elettroni esterni. Ho altrove ricordato (*) che fin dal 1941 il Blake stabiliva rapporti fra azione farmacologica e peso atomico, e in seguito numerosi autori fecero osservazioni in senso analogo (Tabuteau, Richet, Sabbatani, Buglia, Meneghetti). L'importanza del sistema periodico appare bene evidente, più che nei riguardi delle attività farmacologiche elementari, nei riguardi delle proprietà terapeu-

(*) M. MESSINI, *Trattato di Terapia Clinica*, pag. 25. U. T. E. T., Torino, 1952.

tiche degli elementi. Basti solo considerare l'attività terapeutica del Mg, Ca, Sr, Ba, appartenenti al gruppo II; l'attività chemioterapica dell'As, Sb, Bi, appartenenti al gruppo V; quella dell'Au, Hg, Bi, appartenenti alla serie 10^a; l'attività emopoietica del Fe, Co, Ni, appartenenti al gruppo VIII, e quella del Mn Fe, Co, Ni, appartenenti alla serie 4^a.

E il nostro Sestini (*) fin dal 1885 aveva rilevato che gli elementi generalmente presenti in quantità relativamente alte nelle piante e negli animali hanno un peso atomico relativamente basso e con ciò anche un numero d'ordine poco elevato. Interessante è anche il rilievo di Frey Wissling, secondo il quale gli elementi più importanti per la vita sono in una linea che parte dal C e va all'argon da entrambi i lati (immagina di fare un taglio obliquo sul sistema disposto a cilindro). Gli elementi più vicini a detta linea esplicano un effetto biologico a concentrazione più elevata rispetto agli elementi sottostanti; di alcuni di questi è nota un'azione biologica (spesso terapeutica) a piccola e media concentrazione (tossica a concentrazione elevata), di altri un'azione biologica non è stata dimostrata.

Le osservazioni sperimentali in biologia animale e vegetale riguardo agli elementi contenuti in traccia non mancano (**), e molto vasta potrebbe esserne la trattazione. Ciò che è necessario tener presente per la comprensione generale dell'argomento è la difficoltà delle indagini sui microelementi; ciò è dovuto al fatto che per la loro diffusissima presenza in tracce, è molto difficile poter escludere del tutto il loro apporto con gli alimenti o in genere dall'ambiente nel quale la vita di un dato soggetto in esperimento si esplica. Ad

(*) F. SESTINI, *Studi e ricerche istituite nel laboratorio di chimica agraria di Pisa*, vol. 6, fasc. 3, 1887.

(**) Rimando soprattutto al bel volume di K. SCHARRER, *Biocemie der Spurenelementen*, P. Parey, Berlin, 1941, pag. 1-272 con bibliografia da pag. 174 a pag. 272. Vedi anche: R. BERG, *Die Spurenelementen in unserer Nahrung und in unserem Körper*. Ed. A. Barth, Leipzig, 1940, pag. 1-64 con bibliogr. da pag. 52 a pag. 64; S. WALTER SOUCI, *Das Vorkommen und die biologische Bedeutung der Mikroelemente in der belebten Natur.*, « Der Balmologe », vol. 6, 11, 12, pag. 466-475 e 497-510, 1939.

esempio, nelle classiche esperienze di Bertrand (*) sullo zinco, l'esclusione di questo dalla alimentazione dei ratti, doveva indurre ad eliminare gli alimenti contenenti principi vitaminici essenziali e soprattutto il complesso B con conseguenti gravi danni da avitaminosi, che intralciavano l'osservazione sperimentale; si riuscì, tuttavia, ad ottenere risultati probativi, alimentando lotti di animali con miscele, nelle quali quelle più povere di zinco contenevano di questo metallo mg. 0,05 % e quelle più ricche in zinco mg. 2 %; le gabbie dovevano essere in vetro e non in ferro o in legno, per evitare che gli animali rosicchiando potessero falsare i risultati. D'altra parte si è osservato che non basta, nello studio di questo argomento, somministrare ad un animale, come nelle esperienze ora citate, l'elemento in questione e osservare l'influenza che esso esercita sull'accrescimento o su particolari funzioni; potrebbe tale metodo portare a un superdosaggio non fisiologico, e tanto più dannoso per sostanze che nelle normali condizioni di equilibrio sono contenute in tracce. È notissima la legge farmacologica generale che una sostanza può avere (come io ho dimostrato anche per la morfina) azione eccitante a piccole dosi, depressiva a medie dosi, paralizzante a grandi dosi; ma è anche constatabile per certi fattori un comportamento del tutto diverso, e cioè il fatto che il superdosaggio non dà alcun evidente effetto. E ciò in analogia a quanto avviene per le vitamine; è possibile, ad esempio, dare la vitamina C (acido ascorbico) in quantità mille volte superiore all'apporto ordinario, senza avere importanti risultati (**), mentre è sufficiente il mancato apporto di quelle piccole quantità di vitamina C che sono contenute nei comuni alimenti per dare lo scorbuto. Può essere importante quindi la deficienza di un determinato elemento; ma il realizzare tale deficienza è, per un elemento in tracce diffusamente presente, spesso diffici-

(*) F. BERTRAND, *Action des éléments oligosynergiques sur la nutrition*, « Atti del Convegno di Sc. Fis. Mat. e Nat. della R. Acc. d'Italia, Convegno Volta, settembre-ottobre 1937 », pag. 349-367, 1938.

(**) A parte, s'intende, alcune particolari azioni terapeutiche, come quella azione anti-emorragica da me messa in evidenza sin dal 1954 (M. MESSINI e A. RAGGIO GUARNASCIELLI, *Azione dell'acido ascorbico sulle manifestazioni emorragiche*, « Atti del XL Congr. della Soc. Ital. di Med. Int. », Roma, 1954).

lissimo non solo, come si disse, nelle ricerche animali, ma persino nelle esperienze sulla alimentazione delle piante in colture acququee, perchè anche l'acqua bidistillata può contenere γ 0,5 - 1 per litro di rame, e perchè le schede di garanzia date da ditte eccellenti, ad esempio, per il cloruro di sodio *purissimo*, dichiarano la presenza in detto sale di molti altri elementi (*); c'è da domandarsi se un cloruro di sodio teoricamente esente da tracce di altri elementi avrebbe in biologia (preparazione di soluzioni fisiologiche, di soluzioni tipo Ringer, ecc.) azione diversa da quella del comune cloruro di sodio *puro*, e ciò anche sulla base delle nostre osservazioni sperimentali (**).

A questo punto, tralasciando quanto è stato anche recentemente e tanto diffusamente scritto sul ferro, sul rame e su altri elementi ormai ben noti, riassumo alcune notizie su alcuni meno noti microelementi, riportando, riguardo ad essi, soprattutto i dati relativi alla loro ripartizione nei vari organi.

Ricordo solo che il *ferro*; considerato da taluni come un microelemento, ha una importanza e un metabolismo ben conosciuti; esso ha un ruolo preminente nei pigmenti respiratori e nei sistemi enzimatici, i quali ingranano nei fenomeni ossido-riduttivi. D'altra

(*) Riportiamo i valori degli elementi contenuti « al massimo » nel cloruro di sodio purissimo di Merck (Socci):

	%
Parti insolubili	0,005
Alcali liberi (come NaOH)	0,0025
Acidi liberi (come HCl)	0,0025
SO ₄	0,002
PO ₄	0,0005
Br	0,01
N	0,001
Pb	0,0008
Fe	0,0005
Ba	0,001
Ca	0,003
Mg	0,001
K	0,01
As	0,00005

(**) M. MESSINI e G. GUADAGNINI, loc. cit.

parte, l'importanza in terapia del ferro inorganico va sempre più affermandosi, mentre ha ricevuto conferma la dimostrazione da me data della trasformazione del ferro in cloruro ferroso nello stomaco e la sua successiva trasformazione in fosfato e carbonato ferroso (*). È noto che il ferro entra nella costituzione della emoglobina, che ne contiene il 0,34 %, e precisamente nella costituzione del suo gruppo cromatico. Il ferro si ritiene oggi rappresenti il centro della combinazione coordinativa che costituisce l'emoglobina; questa può considerarsi una globina combinata con un corpo a tipo di eme (ferro bivalente), atta ad ossidarsi in forma labile o stabile (ferro trivalente). Per l'equilibrio fisiologico bastano mg. 20-30 di ferro nella dieta.

Il rame rappresenta il principale costituente delle emocianine, pigmenti respiratori di molti invertebrati; in molti animali il rame è necessario alla formazione dell'emoglobina; nei mammiferi è, nel sangue e nel fegato, legato ad una proteina sotto forma di emocupreina; nell'uomo sono presenti circa mg. 150 di rame. Il rame è un microelemento che è stato ampiamente studiato anche dal punto di vista clinico e terapeutico; ricordo le numerose ricerche sull'azione emopoietica del rame; le variazioni della concentrazione del rame nel sangue, nelle ipo- e ipertireosi e nelle malattie endocrine; gli studi dei rapporti fra rame del sangue e bilirubinemia e sul contenuto in rame dei calcoli biliari; il comportamento del rame nel reumatismo, nelle leucemie e in altre malattie del sangue, in alcune malattie allergiche. Accenno appena alle interessantissime osservazioni riguardanti il comportamento dei vegetali in terreni troppo poveri in rame e sulla relativa malattia nel bestiame alimentato con dette piante (Lecksucht: bisogno di leccare), malattia che guarisce con una piccola somministrazione di rame (**).

(*) M. MESSINI, « Kolloid Zeitschrift », vol. VI, pag. 522, 1928; « Boll. della Società Ital. di Biol. Sper. », vol. III, fasc. 5, 1928; id., « Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. », vol. CXXXV, pag. 546, 1928; « Arch. Internat. de Pharm. et de Théor. », vol. XXXIV, pag. 278, 1928 e vol. XXXV, pag. 206, 1928. Le dette ricerche sono ampiamente esposte in A. HEFFTER, *Handbuch der exp. Pharmakologie*, vol. III, parte 2^a. J. Springer, Berlin, 1934.

(**) Per una completa rassegna sul rame si veda B. CACCIAVILLANI, *Il rame in biologia e terapia*. Ed. E. Gualdoni, pag. 1-183, Milano, 1942. (« La Med. Internaz. », 1941-1942).

Sull'azione biologica del *manganese* esistono importanti osservazioni; per quanto riguarda la medicina si ritiene che l'azione si espliciti specialmente sulle ghiandole endocrine (preipofisi, gonadi, tiroide; nell'ipofisi e nelle ghiandole sessuali il manganese è contenuto in concentrazione maggiore che nelle altre ghiandole; il fegato conterrebbe molto manganese specialmente nei diabetici); secondo Hargue il manganese, analogamente al rame e allo zinco, sarebbe tanto più abbondante negli organi, quanto maggiore è il contenuto di questi in vitamine.

Interessanti sono alcune ricerche ad indirizzo clinico riguardanti la composizione dei calcoli biliari; Schönheimer e Haerker trovarono in detti calcoli rame, ferro, manganese e zinco e successivamente Ernst Müller diede al riguardo dei dati quantitativi:

1000 g. di calcoli biliari contengono:

Ca	g. 15,850	Pb	g. 0,0585
PO ₄	g. 4,157	Mg	g. 0,0564
Na	g. 0,7767	Mn	g. 0,0292
Li	g. 0,5254	Cr	g. 0,0044
SiO ₂	g. 0,5254	Al	g. 0,0021
Fe	g. 0,2857	Zn	g. 0,0014
K	g. 0,2515	Co	g. 0,0010
Cu	g. 0,1400	Ni	g. 0,0001

Secondo Jarno (*) la calcolosi biliare sarebbe in rapporto a una disfunzione endocrina, cui conseguirebbe un'abbondante eliminazione di metalli con la bile e soprattutto di manganese. In vitro γ 45 di manganese sono sufficienti per provocare una precipitazione di una certa quantità di bile; nella bile normale sono presenti elementi in tracce in quantità insufficienti a provocare una

(*) L. JARNO, *Die Pathogenese des Magen- und Gallensteinschwammes*, 2. Aufl. - Wissensch. Verlagbuchhandlung f. Med., Budapest, 1941.

precipitazione; d'altra parte nei calcoli biliari, a parte i calcoli di pura colesterina, il manganese è presente in quantità sufficiente per provocare la precipitazione.

Secondo Bertrand, Abderhalden e Möller il contenuto in manganese nei vari organi dell'uomo è il seguente:

Organi	mg. % di Mn
Cuore	0,35-0,40
Timo	0,11-0,55
Fegato	0,08-0,59
Surrene	0,52
Reni	0,17
Polmoni	0,14-0,15
Bile	0,05-0,11
Muscolo	0,046
Sangue	0,015
Urine	0,002

Myers ha trovato la seguente distribuzione di *alluminio* nei vari organi dell'uomo:

Organi	mg. % di Al
Fegato	0,170-1,170
Rene	0,150-0,870
Cuore	0,225
Sangue	0,210 o meno
Cervello	0,205

Si ritiene che l'alluminio possa avere una certa importanza nella formazione dei calcoli biliari.

L'arsenico, che siamo abituati a considerare solo come medicamento, può essere eliminato con le urine in quantità di mg. 0,5 al giorno; è stato trovato in tessuti di origine ectodermica, in componenti nucleari della tiroide, nel sangue, nel liquor, specialmente in seguito a ingestione di pesce; secondo l'Haenens la milza è l'organo che rappresenta il principale deposito dell'arsenico. Secondo Klinko il contenuto di arsenico nei vari organi è il seguente:

Organi	γ % di As
Unghie . . .	17,2
Tiroide . . .	13,1
Fegato . . .	11,1
Cervello . .	11,1
Cuore . . .	9,9
Capelli e pelle	9,7
Polmoni . . .	9,5
Milza . . .	8,8
Ossa	8,8
Sangue . . .	8,3

Il bromo è stato trovato nelle seguenti quantità negli organi del cane da Bernhardt e Ucko:

Organi	mg. % di Br
Ipofisi	12,5 e più
Surreni	3,3 -5,0
Aorta	1,67-2,5
Cervello . . .	1,25-1,90
Sangue	0,53-1,71
Reni	0,59-1,07
Siero	0,71-0,85

Gli stessi autori hanno dimostrato il bromo nel sangue di uomini che non avevano mai preso bromo a scopo terapeutico. Zondek e Bier osservarono che il bromo si trova soprattutto nella preipofisi; il contenuto però è incostante; per esempio, ipofisi di uomini da 45 a 65 anni contengono mg. 15 % di Br; donne della stessa età solo mg. 5 %; sopra i 75 anni non c'è più bromo nella ipofisi o solo tracce; gli stessi autori in ipofisi di cani svegli trovarono mg. 15-30 % di bromo; nei cani addormentati mg. 5-7 %; nella midolla allungata di cani svegli mg. 0,58-0,41 %; di cani addormentati mg. 0,61-0,63 %. Essi perciò pensano che l'ipofisi emetta una sostanza contenente bromo.

Il *fluoro*, contenuto nella proporzione di mg. 0,4-0,5 nel latte e nel sangue umano, è presente anche nei peli, nelle ossa (0,01-0,03 %), e soprattutto nello smalto dentario 0,1-0,2 %; un suo eccesso negli alimenti o nell'acqua comunemente ingerita è dannoso e dà alterazioni dentarie caratteristiche; ricordo le recenti osservazioni riguardanti l'azione di preparati di fluoro, compreso il fluoruro di sodio, nel morbo del Basedow (*).

Lo *iodio* è contenuto specialmente nella tiroide che è l'organo centrale del suo metabolismo; secondo Castaldi e Occhipinti per la tiroide, e secondo Maurer e collaboratori per gli altri organi, la sua distribuzione è la seguente:

Organi	γ % di J
Tiroide . . .	565 -952
Ovaie . . .	741
Surreni . . .	112
Milza . . .	61
Fegato . . .	56,6
Cuore . . .	52,6

Il *cromo*, come si è accennato, avrebbe, secondo Jarno, una discreta importanza accanto al manganese nella formazione dei calcoli bi-

(*) M. MESSINI, *Trattato di Terapia Clinica*, pag. 1693, U. T. E. T., Torino. 1942.

liari; esso precipita la bile in quantità analoga a quella del manganese (35 γ); secondo Müller in g. 1.000 di calcoli sono contenuti g. 0,004 di cromo, in confronto a g. 0,029 di manganese.

Del *litio* è stata osservata l'eliminazione attraverso le urine (nelle urine sono stati trovati spettrograficamente anche il rubidio e il cesio) e la presenza nella milza, nel fegato e soprattutto nel polmone; le ricerche più recenti tenderebbero a limitare sempre più la sua importanza fisiologica e specialmente terapeutica.

Lo *stagno*, secondo Bertrand e Cuvrea è contenuto nelle seguenti percentuali negli organi di mammiferi:

Organi	mg di Sn per Kg. di organo fresco
Mucosa della lingua	18,65-26,11
Mascoli della lingua	10,20-16,45
Pelle	6,20-9,48
Pancreas	5,95-5,92
Fegato	2,14-5,75
Tonoe	2,85-5,06
Milza	2,40-5,16
Cervello	2,40-5,00
Cuore	1,47-2,42
Muscoli	1,54-1,86
Ren	1,12-1,78
Sangue	1,25-1,64
Crasso	0,68-0,92
Stomaco	0,40-1,64

Lo *zinco* è il costituente in alcuni animali del pigmento respiratorio; si ritiene abbia importanza nella funzione di alcune ghiandole endocrine, come l'ipofisi, il timo, il pancreas (sembra sia legato all'insulina e in ogni caso necessario per l'azione di questo ormone), le gonadi e delle vitamine. Interessanti sono le osservazioni di

Rondoni riguardanti l'azione dello zinco sul bacillo tubercolare. Giornalmente vengono eliminati mg. 7-20 di zinco. Il metabolismo dello zinco è reso positivo da un vitto acido, negativo da un vitto alcalino.

Organi	mg di Zn per Kg.
Timo	85-80
Cervello	
Fegato	55-48
Muscoli	20-21
Sangue	
Pancreas	20
Milza	
Mucosa intestinale	

Sono ancora da tener presenti le osservazioni sul piombo e sul radio presenti soprattutto nelle ossa; sul nichelio e sul cobalto, che sarebbero contenuti specialmente nel pancreas e nei preparati di insulina (ricordo le osservazioni di Mascherpa riguardanti l'azione del cobalto nelle anemie e nella tubercolosi); sul silicio che è contenuto specialmente nei connettivi e che aumenterebbe con l'invecchiamento; sul boro contenuto specialmente nel latte e nel bianco d'uovo; sul bario contenuto nella corioide ove sembra in rapporto con la pigmentazione; sullo stronzio, contenuto nell'occhio e nelle ossa; sul vanadio e sul titanio, cui sono stati attribuiti importanti funzioni catalitiche specialmente nel fegato; sull'oro, dei cui sali complessi è stata molto ampiamente studiata l'azione terapeutica; sul gallio e sul molibdeno, studiati specialmente in biologia vegetale.

I dati analitici sopraposti hanno talora un significato ben noto, come per lo iodio nella tiroide (meno per lo iodio nelle ovaie, le quali contengono iodio anche nella neonata); in altri casi il reperto

è stato soggetto a critiche e discussioni, come per il bromo nella ipofisi. Spesso è possibile discutere se la differente ripartizione nei vari organi sia casuale o talora anche dovuta ad errori di rilievo; ma quando osserviamo notevoli e costanti differenze, sia pure per gli elementi meno studiati (come, ad esempio, per lo stagno nella lingua), non possiamo fare a meno di pensare che la differente ripartizione abbia un particolare significato sulla funzione dei vari organi.

Se accanto al problema dei cosiddetti microelementi noi prendiamo in esame i problemi attualmente in piena evoluzione, riguardanti le proprietà degli isotopi dei vari elementi sinora studiati e le influenze esercitate (anche per modificazioni indotte sullo stato chimico delle soluzioni) dalle radiazioni note e anche da particolari emanazioni di natura tuttora non bene determinata, si comprende, per quello che si sa e per quello che si intravede, quanto sia complesso lo studio in dettaglio della reattività biologica ai più diversi stimoli provenienti dall'ambiente, e, in particolare per quanto più ci interessa, quanto sia difficile indagare sul significato di alcuni effetti terapeutici. Nel settore idrologico della terapia una sistematica denegazione di detti effetti può portare a negare fatti concreti, qualora la normale possibilità discriminativa sia obnubilata da un coercitivo apriorismo, basato su limitate conoscenze. Lo studio, ad esempio, dell'acqua ordinaria che ci era stata rappresentata come formata nel modo più semplice di idrogeno e di ossigeno (H_2O), ci appare oggi alquanto complesso. È noto, infatti, che nell'acqua ordinaria, dipendentemente dall'esistenza dei tre isotopi dell'idrogeno (protio, deuterio e tritio) e dei tre isotopi dell'ossigeno (O^{16} , O^{17} e O^{18}), possono essere presenti 18 molecole differenti per composizione isotopica e che fra esse hanno importanza per la loro preponderanza: H_2O^{16} (99,7 %), H_2O^{18} (0,2 %) e HDO^{16} (0,033 %); ed è stato osservato che il contenuto in ossidi degli isotopi pesanti (HDO^{16} e H_2O^{18}) non è costante in rapporto ad acque di provenienza diversa. Dell'ossido di deuterio, anche secondo ricerche eseguite nel mio Istituto (Cardinali), non si è dimostrata una notevole importanza biologica. Riguardo agli altri elementi si è visto che, in genere, col diminuire del peso atomico aumentano i caratteri differenziali degli

isotopi, e si rende possibile per essi un frazionamento naturale. Per gli isotopi sono stati osservati numerosi frazionamenti naturali e sono state studiate anche sostanze organiche; riporto da Parravano (*) alcuni dati riguardanti liquidi biologici:

	Ad λ γ
	$\lambda \gamma = 1 \times 10^{-9}$
Sangue umano	- 1,5
Latte umano	- 2,0
Urine umane	0
Sangue di vacca	- 2,5

Tuttavia Dole ritiene che il peso atomico dell'idrogeno nelle sostanze organiche è più normale di quanto non si sia creduto sinora. È stato osservato che causa di frazionamento naturale può essere la diffusione attraverso membrane vegetali e animali; sono possibili, perciò, fatti analoghi, nei processi, fisiologici o no, di assorbimento e di eliminazione. Possono essere interessanti, anche nei riflessi biologici, le concezioni sulla costituzione dei sali idrati. Sidgwick, riprendendo la vecchia teoria di Werner, secondo la quale le molecole di acqua vengono coordinate per effetto di valenze secondarie, ha messo in rilievo, sulla scorta della teoria elettronica della valenza, che le molecole d'acqua di idratazione si dispongono intorno ad uno ione centrale per effetto di forze di covalenza, dando luogo molto frequentemente ad un ordinamento tetraedrico o ottaedrico, che è stato messo in luce da varie indagini röntgenografiche.

Le odierne indagini di fisica nucleare e della cosiddetta ultrachimica autorizzano a ritenere che agenti fisici diversi (radioattività, pressione ecc.) possano indurre, anche in condizioni naturali, modificazioni nelle proprietà fisiche di alcuni elementi, sino a separare varietà molecolari dello stesso elemento con la possibilità che una

(*) N. PARRAVANO e B. PASCE, *Composizione isotopica delle acque naturali*, « Atti del X Congresso Internaz. di Chimica », vol. II, pag. 401-411, 1938.

di tali varietà, più o meno instabile, si trasporti nell'altra, cambiando le sue proprietà fisiche. L'attività biologica di una soluzione può essere legata anche alle condizioni di equilibrio chimico-fisico che, per esempio, nel caso dell'idrogeno, inducono la stabilità per qualche giorno del paraidrogeno (instabile), sino a che questo si trasforma nell'ortoidrogeno (stabile). Sia agenti fisici, sia elementi chimici in tracce e cioè i microelementi di cui sopra si è detto, sia anche un particolare stato chimico-fisico della materia, possono anche in condizioni biologiche (terapeutiche) svolgere una funzione catalitica, analoga a quella svolta dall'asbesto platinato sulla trasformazione dal paraidrogeno in ortoidrogeno (Bonhöffer). Si potrebbe così meglio comprendere a questo punto il significato in terapia idrologica della seguente definizione da me data vari anni addietro: « le acque minerali costituiscono complessi chimico-fisici naturali, i quali, per le ragioni geologiche che hanno dato luogo alla loro formazione, hanno alla sorgente un loro dinamismo per processi chimici e fisici in evoluzione, dinamismo cui è legata l'azione terapeutica ».

È innegabile che i rapporti fra le sopraricordate solide concezioni della chimica e della fisica attuale e la teoria sul meccanismo d'azione terapeutica delle acque minerali, sono ancora incerti e frammentari, e sarebbe non utile il creare una artificiosa impostazione concettuale se questa non dovesse costituire almeno una ipotesi di lavoro. Infatti è soprattutto della possibilità d'una indagine condotta con i mezzi adeguati alla rapida evoluzione tecnica nel campo dell'osservazione clinica e sperimentale, che la scienza ha bisogno anche nel campo terapeutico.

Nel campo delle indagini tuttora in evoluzione, non debbono essere dimenticati gli studi sull'azione oligodinamica dei metalli per contatto: dalla prima osservazione di Raulin (1870), il quale aveva osservato che l'acqua mantenuta per qualche tempo in un vaso d'argento acquistava proprietà antisettiche verso l'aspergillo, e dopo le osservazioni di Naegeli (pubblicate dopo la sua morte, 1813), il quale sostenne che i fenomeni prodotti da dette azioni di contatto erano sostanzialmente diversi dalla attività chimica ordinaria dei metalli in soluzione, onde li definì come oligodinamici, si giunse, dopo qualche disorientamento di vari autori, alle

brillanti indagini di Casagrandi (*) e Seppilli, i quali dimostrarono che l'attività oligodinamica è in funzione della presenza di ioni metallici in soluzione, e viene esercitata sul vivo attraverso la fissazione di questi ioni sul protoplasma microbico; basandosi su questi principi, il Krause, nell'intento di aumentare l'azione di contatto, fece precipitare una lega di argento e di piccolissime quantità di altri metalli a tensione elettrica inferiore a quella dell'argento, come il palladio e l'oro, su materiale poroso di supporto, ottenendo così una superficie vastissima, e associò anche all'azione di contatto l'effetto elettrolitico di una corrente a bassa tensione; processi questi che furono brevettati e sono in commercio con il nome di catadin e di elettrocadin.

Oltre all'azione di contatto da parte dei metalli si tentò di dimostrare da parte di Elving nel 1890 un'azione biologica a distanza di metalli su alcuni miceti; le ricerche sull'argomento furono in seguito numerosissime e certo interessanti (**).

Nel campo delle azioni fisiche poco note sono da ricordare alcune esperienze biologiche eseguite mediante soluzioni trattate con un polarizzatore a mercurio, il cosiddetto bulbo elettronico B.D.C., le cui proprietà sono state studiate dal Piccardi (***), direttore dell'Istituto Universitario di Chimica-fisica di Genova e allievi. Alcune osservazioni biologiche e chimiche eseguite da me e dal mio allievo Guadagnini, fanno ritenere opportuno l'ulteriore studio di soluzioni trattate con detto polarizzatore, tenendo conto che condizioni simili a quelle che vengono ad attuarsi con detto trattamento, possono verificarsi anche in natura.

Il tentativo di riportare dati della chimica e della fisica tuttora in via di assestamento o di evoluzione su un terreno biologico o addirittura clinico-terapeutico, è certo prematuro, ma può contribuire, più che ad un particolare indirizzo nell'indagine sperimentale.

(*) Al Casagrandi si debbono anche alcune interessanti osservazioni sulla presenza di reperti granulari mobili in acque poco mineralizzate, reperto cui potrebbe considerarsi legata la vitalità delle acque stesse.

(**) Vedi Bibliografia in A. BERTUZZI, « La Chimica », n. XVIII, n. 1, pag. 12-52, 1942.

(***) G. PICCARDI, *Sopra di un nuovo fenomeno di natura elettrica.* « Rend. della R. Acc. de Lincei », Classe di Sc. fis., mat. e nat., vol. XXIX, serie 6^a, 1^o sem., fasc. 2-5, 1956.

ad una impostazione mentale intesa alla interpretazione di risultati terapeutici sinora non chiari, inquadrandoli nell'ambito generale della reattività biologica agli agenti chimici e fisici.

E vale anche qui la pena di rilevare (*) che « nello spiegare molti risultati della terapia e dell'idrologia in particolare non dobbiamo dimenticare quanto di relativo vi sia nei nostri giudizi, e cioè che noi non conosciamo la natura com'è, ma la natura alla quale la nostra mente ha già dato un significato, che varia nelle diverse epoche a seconda della evoluzione della tecnica e del pensiero, ma che ha, almeno nel campo della più diffusa tendenza interpretativa, singolare tendenza a divenire aprioristico ». Da quanto sopra abbiamo esposto per i microelementi è evidente, ad esempio, come noi, che siamo soliti trarre concrete deduzioni dallo studio del ricambio di alcuni elementi minerali, siamo, d'altra parte, nella materiale impossibilità persino di realizzare condizioni di esperimento (realizzare, ad esempio, come sopra si disse, una determinata deficienza di microelementi, sia in biologia animale che vegetale), atte a darci una idea del ricambio degli altri elementi che apportati all'organismo, si ripartiscono nei vari organi, in quantità piccolissime, ma forse, secondo rapporti di concentrazione variabili in modo abbastanza costante a seconda delle varie condizioni fisiologiche e patologiche.

(*) M. MESSINI, *L'Idrologia medica quale scienza e quale mezzo di cura*. « Clin. Term. », vol. I, pag. 5-27, 1941.

RIASSUNTO

L'A. fa una disamina delle attuali conoscenze sugli elementi in tracce, cercando soprattutto di mettere in evidenza, in base anche ad osservazioni personali, i fatti sinora noti che possono avere interesse per la medicina e la terapia in generale; accenna anche ad alcuni moderni indirizzi della fisica che possono avere interesse nei riguardi dell'argomento svolto.

348184

97821

Esemplare n. 100 per
il distretto di
di





