

C-IPERVITAMINOSI E TOSSICOSI TETANICA SPERIMENTALE (con due grafici)

FERNANDO FREZZA

SCOPO DEL LAVORO

La patogenesi della infezione tetanica è da lungo tempo allo studio, ma non tutti i problemi eziopatogenetici e clinici sono risolti: i ricercatori non sono d'accordo sulle modalità di propagazione della infezione, né sul meccanismo d'azione della tossina, né d'altronde è stato messo a punto un metodo efficace di trattamento terapeutico della malattia conclamata.

La esotossina tetanica dalla sede della infezione, per il suo neurotropismo penetrerebbe nel cilindrasse dei nervi periferici motori e dagli apparati nervosi terminali salirebbe, in direzione centripeta, fino alle cellule gangliari delle corna anteriori del midollo spinale e di qui arriverebbe per diffusione ai centri spinali omologhi controlaterali, dando così luogo al tipo paraplegico del tetano (teoria della propagazione nervosa di Meyer-Ramsom-Bruschettini-Marie). Secondo altri AA. raggiungerebbe le vie nervose motrici e sensitive per diffusione, o attraverso gli spazi linfatici peri e intranervosi. Si pensa anche da taluni che dal punto di infezione la tossina tetanica pervenuta al sangue e alle grandi vie linfatiche generali, giungerebbe al cervello e al midollo spinale, dove verrebbe fissata da cellule e da complessi cellulari dotati di particolare affinità alla tossina stessa (Lenormant, Albert, Abel, Roux e Borrel).

Quale che sia il meccanismo patogenetico della infezione, sia esclusivamente di tipo neurotropico o esclusivamente di tipo umorale, o di tipo congiunto neurotropico e umorale, è certo che il quadro delle manifestazioni è quello di una tipica malattia da infezione, con la partecipazione di tutto l'organismo e nella quale, se i fenomeni clinici predominanti sono quelli di

carattere neurologico, pur tuttavia i fenomeni generali sono alla base del processo morboso.

Negli ultimi anni sono stati fatti, partendo da queste premesse, tentativi di terapia del tetano nel suo stadio di infezione conclamata, rivolti in diverse direzioni. Si è cercato di ovviare in primo luogo alle evidenti manifestazioni della malattia, manifestazioni di tipo neuro-muscolare, mediante l'impiego di sostanze ad azione ganglio-plegica e neuroplegica e miorilassanti (Martinetto, Forni e Volterrani).

La terapia antitossica, di data meno recente, è stata sempre messa in atto con differenti risultati dipendenti dalla precocità dell'impiego, dalle dosi di siero immune utilizzate, dalle diverse tecniche di inoculazione del siero stesso.

In ultimo è stata tentata la terapia antinfettiva generale, specialmente con antibiotici ed anche essa con risultati di varia entità. A proposito, appunto, della terapia antinfettiva generale, si è rivolta attenzione a quanto potesse avere importanza nel corso della tossinfezione tetanica sperimentale, la somministrazione di vitamine a dosi variabili.

Attualmente le vitamine non rappresentano soltanto un elemento indispensabile per una razionale ed equilibrata alimentazione, ma costituiscono veri e propri agenti farmacologici utilizzabili a scopi terapeutici in affezioni che non sempre sono in rapporto con condizioni di ipo e di avitaminosi.

Si è presa innanzi tutto in considerazione la vitamina C (acido ascorbico) il cui potere antinfettivo, noto da tempo, è stato specialmente confermato con gran numero di ricerche dopo la sintesi dell'acido ascorbico (Reichstein e Haworth 1933). La vitamina C sembra esplicare una funzione che sebbene non chiarita è indubbiamente notevole a favore del mantenimento della capacità di resistenza dell'organismo alle infezioni generali, e a favore della reattività generale dell'organismo stesso.

La quantità di vitamina C contenuta nel sangue non esplica reazioni antimicrobiche dirette, ma è verosimile ammettere che l'esaltazione del potere battericida del sangue, provocato dalla vitamina C avvenga per stimolazione della formazione di complemento nel sangue stesso, e col favorire i processi di detossificazione e con l'incremento della attività fagocitaria.

I rapporti tra metabolismo dell'acido ascorbico e comple-

mento del sangue furono studiati da Ecker e Coll., i quali dimostrarono sperimentalmente che esiste un netto rapporto di parallelismo tra complemento e tenore vitaminico del sangue, cosicchè il mantenimento del potenziale reversibile ossido riduttivo del complemento è in funzione dell'acido ascorbico contenuto nel siero.

L'aumento dell'attività fagocitaria sarebbe proporzionale al contenuto ematico di vitamina C, stabilendosi così un rapporto diretto tra metabolismo dell'acido ascorbico ed attività fagocitaria.

Furono inoltre studiati il contenuto e le concentrazioni di vitamina C nel sistema nervoso, specialmente mediante metodi colorimetrici, negli animali di laboratorio (Giroud).

Clara, a seguito di pazienti ricerche, poté giungere alla constatazione, che, anche se si osservano alcune oscillazioni nel contenuto, si trova praticamente vitamina C nelle cellule nervose di tutte le regioni del cervello.

La presenza di vitamina C nel sistema nervoso rende verosimile l'ipotesi che essa possa esplicarvi particolari funzioni.

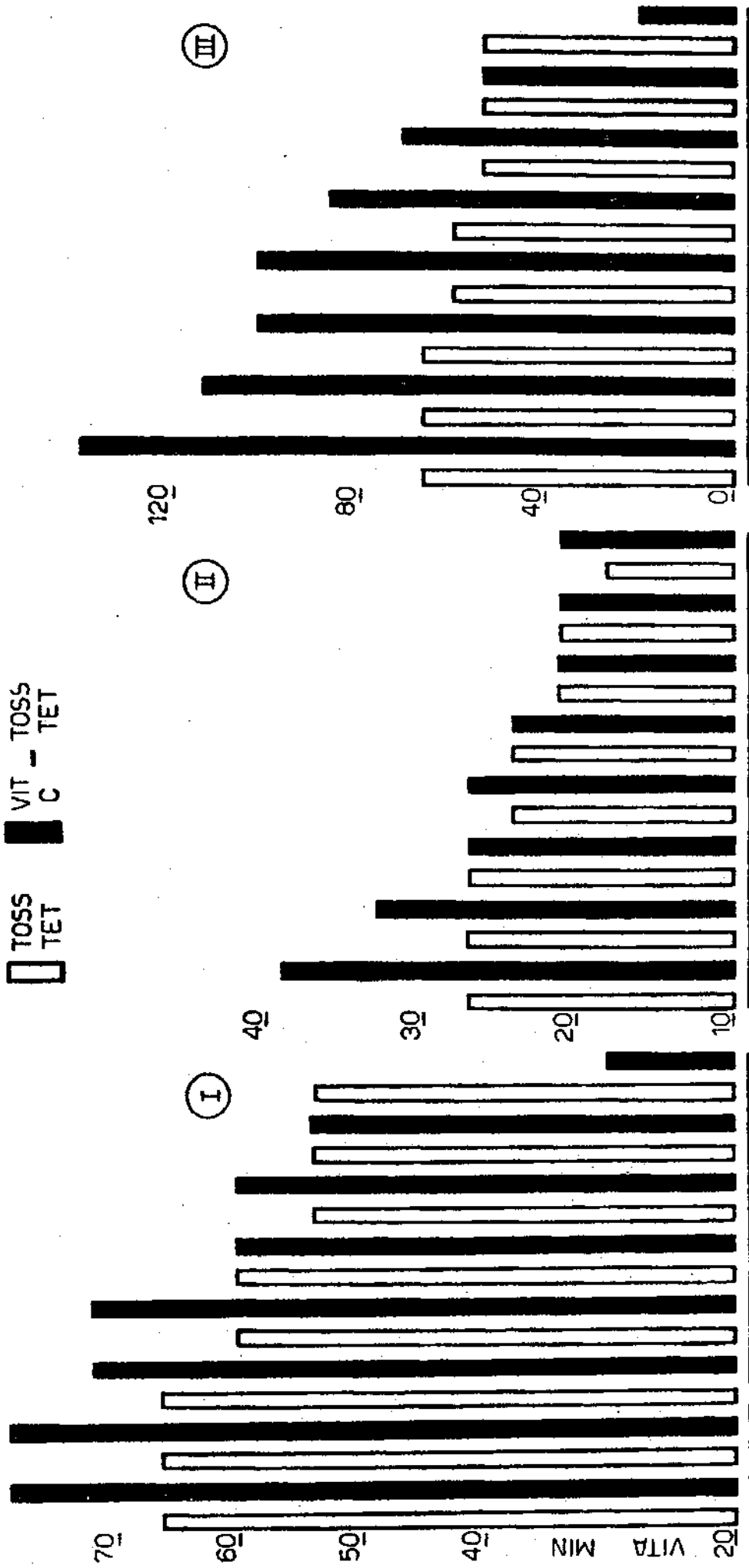
Secondo Chauchard la vitamina C sarebbe suscettibile di esercitare un effetto tonico sul sistema nervoso stesso, anche se non ne esista uno stato di carenza.

Qualche tentativo di ricerca è stato fatto sull'azione detossicante della vitamina C in malattie infettive, quali quelle determinate dalla tossina difterica e tetanica, ma i risultati non furono probanti, in quanto sembrò che la vitamina C avesse azione neutralizzante, anche parziale, e detossicante in vitro: non però nell'organismo infetto. Scopo del presente lavoro è stato quello di studiare le variazioni determinate dalla somministrazione di vitamina C a differenti dosi, in animali trattati con tossina tetanica in dose letale, sia riguardo alla sintomatologia, che ai tempi di morte, e in rapporto ad animali di controllo egualmente sottoposti all'azione della tossina, senza trattamento vitaminico.

MATERIALE E TECNICA

Lo studio è stato effettuato con 48 ratti, ed è stato diviso in tre serie di esperimenti.

Nella prima serie di esperimenti, compiuta con 16 ratti, questi



furono divisi in due gruppi di 8 ciascuno; agli animali appartenenti al primo gruppo (controlli) furono iniettate 10 d.m.l. di tossina tetanica (dell'Istituto Selavo di Siena).

Ai ratti del secondo gruppo furono iniettate 10 d.m.l. di tossina tetanica e contemporaneamente vitamina C alla dose di 100 mg/Kg. La seconda serie di esperimenti fu condotta con 16 ratti, divisi in due gruppi di 8 ciascuno.

Ai ratti del primo gruppo (controlli) furono iniettate 20 d.m.l. di tossina tetanica.

Ai ratti del secondo gruppo furono iniettate 20 d.m.l. di tossina tetanica e nello stesso tempo vitamina C alla dose di 100 mg/Kg. La terza serie di esperimenti fu condotta con 16 ratti divisi in due gruppi di 8 ciascuno.

Ai ratti del primo gruppo furono iniettate 10 d.m.l. di tossina tetanica e vitamina C alla dose di 200 mg/Kg. in due somministrazioni. Negli animali di tutti i gruppi venne seguito e registrato il decorso clinico della infezione tetanica e la incidenza della mortalità. Gli animali furono tenuti alla medesima alimentazione e nelle stesse condizioni ambientali.

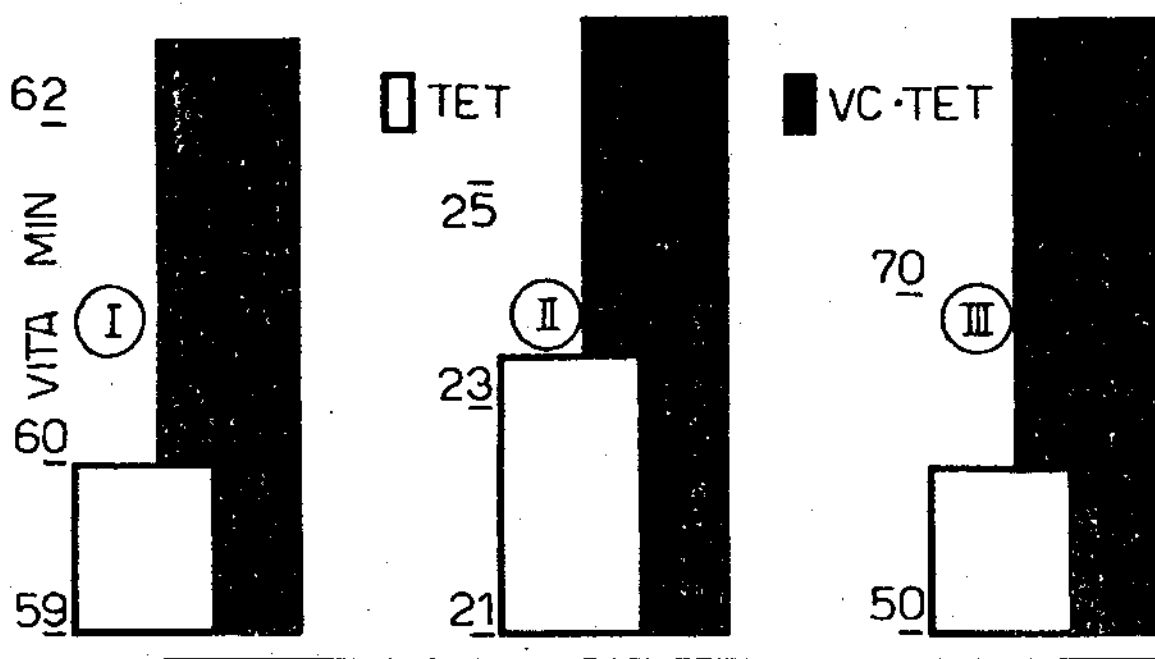
RISULTATI

Negli animali di controllo della prima e della terza serie di esperimenti, la tossina tetanica, somministrata nella dose sopraindicata (10 d.m.l.) ha determinato la morte dopo 60-66 ore. I primi sintomi della malattia sono comparsi dopo 30 ore con pleurostotono e paralisi dell'arto posteriore destro. Dopo 42 ore si è notata paralisi del treno posteriore e dopo 45 ore la contrattura si notò estendersi a tutti i gruppi muscolari, presentando inoltre l'animale emprostotono. La temperatura corporea era costantemente aumentata.

Nei ratti di controllo della seconda serie di esperimenti la tossina tetanica, somministrata nella dose sopraindicata (20 dml), ha determinato la morte dopo 24-27 ore. I primi segni della tossicosi tetanica comparvero dopo 12 ore con pleurostotono, paralisi del treno posteriore e progressivamente, dalla 18' ora, si manifestò compromissione degli altri gruppi muscolari, con emprostotono. La temperatura corporea risultò costantemente aumentata.

I ratti appartenenti alla prima serie di esperimenti ai quali fu-

rono somministrate 10 d.m.l. di tossina tetanica e contemporaneamente 100 mg/kg. di vitamina C sono venuti a morte dopo 72-78 ore. I primi segni della tossicosi tetanica sono comparsi dopo 30 ore con pleurostotono e paralisi dell'arto posteriore destro e sono rimasti tali fino alla 45^a ora, quando si notò in alcuni di



essi la paralisi del treno posteriore e poi progressivamente la estensione della contrattura agli altri gruppi muscolari. I tempi di morte di ciascun animale del primo esperimento e la loro media sono riportati nella tabella I.

I ratti appartenenti alla seconda serie di esperimenti ai quali fu somministrata la tossina tetanica alla dose di 20 d.m.l. e contemporaneamente vitamina C alla dose di 100 mg/kg., vennero a morte dopo 36-39 ore. I primi sintomi della malattia comparvero dopo 12 ore con pleurostotono e paralisi dell'arto posteriore destro e man mano andarono generalizzandosi. I tempi di morte di ciascun animale del secondo esperimento e la loro media sono riportati nella tabella II.

I ratti della terza serie di esperimenti che furono sottoposti a inoculazione di 10 d.m.l. di tossina tetanica e ai quali furono somministrati 200 mg/kg. di vitamina C in due dosi a distanza di 12 ore, vennero a morte dopo 126-138 ore. I primi segni della malattia comparvero dopo 12 ore con pleurostotono e paralisi dell'arto posteriore destro e molto lentamente vennero poi colpiti gli altri gruppi muscolari, cosicché la malattia ebbe un decorso lento rispetto ai controlli. I tempi di morte di ciascun animale

del terzo esperimento e la loro media sono riportati nella tabella III.

CONCLUSIONI

Dai risultati sovraesposti delle ricerche effettuate si possono trarre alcune considerazioni.

La somministrazione di vitamina nel corso di malattie infettive di una certa gravità, pur non determinando sostanziali modificazioni per quanto riguarda l'esito della malattia stessa, ha dimostrato poter provocare delle modificazioni nel decorso della manifestazione morbosa, nel senso di conferire ad essa un decorso più lento, sia per quanto riguarda la comparsa dei sintomi, sia per quanto riguarda l'innalzamento della media dei tempi di morte.

TABELLA I

Esperimento I - Tempi di morte in ore (e media) di ratti nella tossicosi tetanica sperimentale (10 d.m.l.) con somministrazione di Vit. C (mg/Kg 100).

Ratto	(Controlli)	Ratto	(Vit. C.)
	1	9	30
	2	10	54
	3	11	60
	4	12	60
	5	13	72
	6	14	72
	7	15	78
	8	16	78
	Medie	6.0	62,5

TABELLA II

Esperimento II - Tempi di morte in ore (e media) di ratti nella tossicosi tetanica sperimentale (20 d.m.l.) con somministrazione di Vit. C (mg/kg 100).

Ratto	(Controlli)	Ratto	(Vit. C.)
	17	25	21
	18	26	21
	19	27	21
	20	28	24
	21	29	27
	22	30	27
	23	31	33
	24	32	39
	Medie	23.5	26,3

TABELLA III

Esperimento III - Tempi di morte in ore (e medie) di ratti, nella tossicosi tetanica sperimentale (10 d.m.l.) con somministrazione di vit. C (mg/kg 200).

Ratto	(Controlli)	Ratto	(Vit. C.)
	33	41	21
	34	42	54
	35	43	72
	36	44	84
	37	45	102
	38	46	102
	39	47	114
	40	48	138
	Medie	60,0	85,2

Questi risultati sono stati più evidenti a seconda ed in rapporto della dose di vitamina somministrata, a parità di quantità di tossina tetanica iniettata.

Infatti, come è possibile notare dai risultati della terza serie di esperimenti, con una dose maggiore di vitamina C si è ottenuta una media dei tempi di morte più elevata rispetto ai controlli ed un decorso più blando della infezione.

Difficile è dire quale possa essere il meccanismo che abbia determinato tali modificazioni di decorso della malattia, ma certamente l'osservazione è degna di rilievo e costituisce lo spunto di ulteriori ricerche.

RIASSUNTO

L'acido ascorbico in alte dosi (mg/Kg 200) nel ratto prolunga la resistenza dell'organismo nella tossicosi tetanica sperimentale (10 d.m.l.).

RÉSUMÉ. — L'acide ascorbique en doses élevées (200 mg/Kg) prolonge chez le rat la résistance de l'organisme dans la toxicose tétanique expérimentale (10 d.m.l.).

SUMMARY. — In rats, high doses of ascorbic acid (200 mg/Kg) prolongs the resistance of the organism in experimental tetanus toxicosis (10 d.m.l.).

ZUSAMMENFASSUNG. — Bei Ratten, verlängern hohe Ascorbinsäuregaben (200 mg/Kg) den Organismuswiderstand bei experimentellen tetanustoxikose (10 d.m.l.).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chauchard P.: *Revue Scientifique*. 1941, 635, 6.
- 2) Chevallier A., Choron V.: *Soc. Biol.*, 1937, 125, 65.
- 3) Clara M.: *Ztschr. Mikrosk. Anat. Forschg.*, 1925, 235, 92.
- 4) Ecker E.E., Pillemer L., Wertheimer D.: *J. of Immunology*, 1938, 34, 19.
- 5) Forni P., Volterrani U.: *Pat Sperim.*, 1956, 44, 180.
- 6) Giroud A., Ratsimamanga R., Leblonde C.P.: *Bull Soc. Chim. Biol.*, 1937, 19, 1105.
- 7) Giroud A., Leblond C.P., Galelovitch S.: *Ass. Anat. Bruxelles*, 1934, 277.
- 8) Haizmann R.: *Wien. Klin. Wschr.*, 1956, 31, 622.
- 9) Kligler I., J. Guggenheim K., Warburg F. M.: *J. Path. a Bact.*, 1938, 46, 619.
- 10) Lecoq R., Chauchard P., Mazoué H.: *Ann. Pharm. Franc.*, 1954, 12, 179.
- 11) Martinetto G.: *Chemioterapia*, 1955, 8, 161.
- 12) Messina L., Verga G.: *G. Batteriol. Immunol.*, 1937, 19, 850.
- 13) Meyer H. H.: *Klin. Wschr.* 1939, 704.
- 14) Murray C. W., Booth A. N., Jones F. T.: *J. Am. Pharm. Ass.*, 1954, 48, 361.
- 15) Staford E. S., Turner T. B., Goldman L.: *An. Surg.* 1954, 140, 563.
- 16) Torrance C. G.: *J. Biol. Chem.*, 1940, 132, 575.
- 17) Volterrani U.: *Med. Sperim.* 1956, 44, 180.
- 18) Young F. G., Mitolo M.: *Nature*, 1934, 133, 572.
- 19) Willaman J. J.: *J. Am. Pharm. Ass.*, 1955, 33, 419.

Dottor Frezza - Via Panama 26 - Roma

In redazione il 4 agosto 1957

(Vit. 126)

VITAMINOLOGIA

PUBBLICAZIONE DIRETTA DA G. DI MACCO

1957 - VOLUME 15 - NUMERO 2

SOMMARIO:

REZZA	<i>Tetanotossicosi C-ipervitaminosi</i>
REZZA	<i>B₁-ipervitaminosi tetanotossicosi</i>
VASCONI	<i>Iperascorbosi reattività termica</i>
VOLTERRANI	<i>Iper-B₁₂ variazioni ematiche</i>
VOLTERRANI-BAJOTTI	<i>Variazioni ematiche iperascorbosi</i>
FRANICH	<i>Glossite ustione Vit A10</i>
REZZA	<i>Tetanotossicosi P-ipervitaminosi</i>
REZZA	<i>Ipertiaminosi tetanotossicosi</i>
FERRERO	<i>Occlusione intestinale iperriboflavinosi</i>
FERRERO	<i>Iperfolicosi occlusione intestinale</i>
SANCHIERI-GAMBETTA	<i>Ipervitaminosi ipertrofia testicolare</i>
LIBRI	

VITAMINOLOGIA

25 APR. 1957

DIREZIONE E REDAZIONE: VIALE REGINA ELENA, 326 (POLICLINICO) - ROMA
CASSELLA POSTALE 7165 - ROMA - (C.C.P. MEDIC. SPERIM. 1/32594)
Amministrazione: CARTOTECNICA MODERNA - Via P. pe Amedeo 128a - ROMA (327)