ATTI

DELLA

REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCVIII.

1901

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME X.

1° Semestre.

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1901

bita Pepo Lin., come abbiamo veduto, il funicolo e parte del tegumento esterno si presentano saldati con la parete della loggia, nelle altre *Cucurbitaceae* invece tale saldatura manca e l'ovulo è quindi completamente libero nella cavità ovarica.

Inoltre farò rilevare che, mentre nella *Cucurbita Pepo* Lin. le suture ovariche (placentari) sono complete e differenziate in uno spesso tessuto conduttore, nelle altre *Cucurbitaceae* invece in corrispondenza ad esse vi è una semplice e lassa adesione delle placente e talora persino delle strette fessure, e manca un così caratteristico tessuto conduttore (1).

Dal su esposto risulta quindi che un percorso ectotropico del tubo pollinico, come si verifica nelle altre *Cucurbitaceae*, non può assolutamente aver luogo nella *Cucurbita Pepo* Lin.: la mancanza di cavità e la presenza di uno speciale tessuto conduttore, che nutrisce e guida il tubo pollinico nell'interno dei tessuti fino all'apice della nucella, lo rendono necessariamente endotropico.

Mi sono limitato per ora a questa breve Nota per rendere di pubblica ragione questo fatto, così sorprendente in questa pianta, riservandomi di ritornarvi sopra per esporre i risultati delle ricerche già intraprese intorno all'importantissimo argomento.

Fisiologia. — *Sulla funzione dell'ipofisi cerebrale* (2). Nota I dei dottori D. Lo Monaco e G. van Rynberk, presentata dal Socio Grassi.

La posizione dell'ipofisi cerebrale al di sotto dell'infundibulo del 3° ventricolo e in vicinanza delle fosse nasali e del faringe, fece concepire agli antichi osservatori l'idea che quest'organo avesse la funzione di filtrare ed espellere il « muco » dal cervello. L'espulsione del muco del cervello, secondo Galeno, si faceva attraverso le cribrosità dell'etmoide verso il naso e attraverso certi forellini della sella turcica verso il faringe; mentre per Vesalio in questa funzione intervenivano anche le vene e le arterie della base del cervello. Posteriormente altri autori ritennero l'ipofisi come un ganglio simpatico impari, mentre Silvius e dopo Magendie la considerarono come una glandula linfatica che avesse la funzione di raccogliere il liquido

(1) Oltre alle differenze che ho sopra rilevate aggiungerò ancora che mentre il collo della nucella è molto ricco di amido nella *Cucurbita Pepo* Lin., ne è privo nelle altre *Cucurbitaceae* da me studiate, nelle quali però il sacco embrionale è ordinariamente più ricco di amido che nella *Cucurbita Pepo* Lin., talora straordinariamente (*Trichosanthes cucumerina* Lin.), e che, inoltre, quella bolla formata dal tubo pollinico verso la base del collo della nucella nella *Cucurbita Pepo* Lin. manca in tutte le altre.

(2) Lavoro eseguito nell'Istituto di fisiologia della R. Università di Roma.

cerebrale e di metterlo in circolo. In base a questa ultima teoria, l'ipofisi venne dopo compresa tra le glandole sanguigne a secrezione interna. Nessuno però tra gli autori citati fino a Magendie, C. Bernard e Brown Séquard aveva portato in questo argomento alcun contributo sperimentale; e fu solo dopo che la funzione della tiroide cominciò a destare interesse, che per l'analogia anatomica fra tiroide e ipofisi, l'attenzione degli sperimentatori si fissò anche sulla funzione di quest'ultima glandula, e si credette che tra le due glandule ci fosse una vicarianza funzionale. Questa teoria si basa sulle osservazioni di Rogowitsch (1) che descrisse alterazioni di struttura nei tessuti dell'ipofisi dopo l'estirpazione della tiroide, confermate poi da Stieda (2), da Tizzoni e Centanni (3), da Eiselsberg (4) e da Hofmeister (5).

I primi tentativi di estirpazione dell'ipofisi non ebbero alcun successo. Horsley (6), Dastre (7), Gley (8) e Marinesco (9) non riuscirono mai a far sopravvivere gli animali operati. Più fortunati furono Vassale e Sacchi (10) i quali descrissero i fenomeni consecutivi all'asportazione dell'ipofisi. Dalle loro esperienze essi dedussero che questa glandula è destinata a produrre speciali sostanze necessarie all'organismo. Rimandando l'esame più accurato dei risultati ottenuti da Vassale e Sacchi a quando passeremo in rassegna i metodi operatori di cui si sono serviti i vari sperimentatori per ledere l'ipofisi, vogliamo qui far notare come dopo la pubblicazione di questi autori, le ricerche su questo organo divennero addirittura numerose. A ciò, secondo noi, influì non poco il rapporto che venne descritto da alcuni neuropatologi, tra acromegalia e alterazioni ipofisarie, i quali studi incoraggiarono le ricerche riguardanti l'opoterapia dell'ipofisi.

Furono Marie e Marinesco (11) i primi che nel 1891, dopo aver notato la frequente concomitanza di un tumore ipofisario nei casi di acromegalia, ammisero che la causa interna di questa malattia, si deve ricercare nelle alterazioni funzionali dell'ipofisi.

In seguito molti altri patologi, illustrando casi di acromegalia, hanno sempre cercato di riavvicinare ancora più il nesso patogenico tra questa ma-

(1) Ziegler's Beitr., IV, 1889.
(2) Ziegler's Beitr., VII, 1890.
(3) Arch. Scienze Mediche, 1890.
(4) Vert. der Deut. Gesell. f. Chir., 1893.
(5) Beitr. z. Klin. Chir., XI, 1894.
(6) Brit. Med. Journ. 1885; Proced. of. the roy. Soc. of. London 1885-86.
(7) Comp. Rendus de la Soc. de Biol., 1892.
(8) Arch. de Phys., IV, 1892.
(9) Comp. Rendus de la Soc. de Biol., 1892.
(10) Riv. sper. di fren. 1892.
(11) Arch. de Méd. expér., 1891.

lattia e il tumore ipofisario col quale spesso si accompagna. Tamburini [1] ha anche emesso, dietro un esame accurato di alcuni casi di acromegalia descritti dagli autori un'altra teoria. Egli crede che i caratteri e il decorso della malattia, fanno pensare che il processo patogenico abbia due fasi, una prima di ipertrofia e iperattività funzionale dell'ipofisi che corrisponderebbe al periodo di accrescimento delle ossa, il quale sarebbe prodotto dall'accumulo nell'organismo di sostanze speciali che producono le iperplasie ossee; una seconda di degenerazione ovvero di neoplasia omologa od eterologa dell'ipofisi, che corrisponderebbe alla cessazione dell'accrescimento osseo e alla fase cachettica che sempre sopravviene all'acromegalia e porta più o meno presto alla morte. Tamburini finisce la sua comunicazione annunziando che ha iniziato delle esperienze sull'azione negli animali della prolungata introduzione in abbondanti quantità di succo d'ipofisi.

Su questo argomento molti altri autori hanno già lavorato, ma i risultati sull'azione e sul numero delle sostanze attive contenute nel succo di ipofisi sono fra loro molto disparate.

Così Szymonovicz [2] trovò che il succo dell'ipofisi diminuisce la pressione sanguigna, mentre Schäfer e Vincent [3] la videro nelle medesime condizioni aumentare. Per Mairet e Bosch [4] il succo d'ipofisi eccita il sistema nervoso, per Osborne e Vincent [5] lo deprime, per Collina [6] ha un'azione trofica su esso, per Schiff [7] aumenta la scomposizione dei fosfati. Cyon [8] infine, il quale molto si è occupato della fisiologia dell'ipofisi, e ha emesso nuove teorie, crede che la sostanza contenuta nella glandula pituitaria contenga almeno due principi attivi. Di questi l'uno, che forse non si trova normalmente nel prodotto di essa, ha azione opposta all'altro e ha dato luogo, prevalendo causalmente nei preparati usati, a molte opinioni erronee. Inoltre ritiene che la contradizione dei risultati delle varie ricerche eseguite con l'iniezione di succo d'ipofisi dipenda dal modo di estrarre dall'organo la sostanza attiva. Riservandoci di ritornare sui lavori di Cyon da noi presi in speciale considerazione, qui ci limitiamo a dire che egli viene alla conclusione che l'ipofisi regoli meccanicamente e chimicamente la circolazione endocranica, e che stimolata emetta un succo il quale innalza la pressione sanguigna ed eccita i centri bulbari del vago.

Dopo la pubblicazione di Vassale e Sacchi, è notevole quella di Ca-

(1) Riv. di freniatria, 1894-95-96.
(2) Pflüger's Archiv., 73, 1896.
(3) Journal of Phys., XXV, 1899.
(4) Semaine méd., 1896.
(5) Journal of Phys., XXIV, 1899.
(6) Riv. sperim. di freniatria, 1898.
(7) Zeitsch. f. klin. med., XXXII, 1897.
(8) Pflüger's Arch., vol. 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76 e 77.

selli che ritiene l'ipofisi non vicariante ma sussidiaria della tiroide. Questo piccolissimo organo, per mezzo dei suoi prodotti di secrezione, regolerebbe l'equilibrio di talune sostanze tossiche circolanti nell'organismo. E con ciò non abbiamo finito di riferire tutte le teorie che sono state emesse sulle funzioni dell'ipofisi. Wolf (1) nel 1879 e Pisenti e Viola (2) nel 1890 conclusero che l'ipofisi è un organo emopoietico o secernente una sostanza utile ai corpuscoli rossi.

I diversi tentativi per chiarire le funzioni dell'ipofisi crediamo si possano riunire in tre gruppi.

Nel primo gruppo si possono comprendere i lavori che riguardano lo studio delle alterazioni istologiche riscontrate nell'ipofisi degli animali morti per asportazioni delle tiroidi.

Come abbiamo detto, fu Rogowitsch il primo che descrisse un aumento di volume e alterazioni istologiche di natura ipertrofica nell'ipofisi di conigli operati di tiroidi e sopravvissuti all'asportazione incompleta. Stieda confermò i risultati del Rogowitsch, avendo nei conigli con tiroidi estirpate, insieme ad altre alterazioni nei diversi organi, trovata una notevole ipertrofia della parte glandulare dell'ipofisi.

Tizzoni e Centanni ripresero questo argomento, e notarono che nei cani normali il peso dell'ipofisi varia entro limiti estesi e non è in rapporto con la grandezza dell'animale. Nei due cani poi che erano stati operati di tiroidi, le ipofisi erano in preda ad alterazioni sia morfologiche che chimiche specialmente osservabili nella parte centrale dell'organo ove non si riscontravano più gli elementi normali. Essi in base a questi risultati propendono per un rapporto funzionale tra l'ipofisi e la tiroide, e ammettono che all'ipofisi potrebbe essere affidato l'ufficio di sostituire per un tempo limitato la glandola tiroide estirpata. Schönemann (3), studiando microscopicamente le ipofisi tratte da cadaveri di individui morti per gozzo, le trovò alterate, però le alterazioni furono parimenti trovate in ipofisi di individui morti per altre malattie, mentre in altri che presentavano il gozzo l'ipofisi era normale. Egli non crede del resto che le alterazioni riscontrate indichino una compensazione funzionale della tiroide ammalata, ma che le medesime cause che fanno ammalare la tiroide, sieno pure sufficienti ad alterare l'ipofisi. Hofmeister conferma la teoria di Rogowitsch, mentre Schwarz (4) già precedentemente aveva scritto di avere ritrovato in minima parte le alterazioni descritte da Rogowitsch negli animali stiroidati.

Come si scorge da questa letteratura, pare abbastanza ben confermato che l'ipofisi si alteri dopo la tireoidectomia, ma i dati finora raccolti non

(1) Jahresbericht f. Neurol. u. Psych., 1897.
(2) Istituto Anat-patologico di Perugia, 1890.
(3) Virchow's Archiv, vol. 129, pag. 319.
(4) Lo Sperimentale, 1892.

ci sembrano sufficienti per fondare la dottrina di una funzione vicariante reciproca tra le due glandole. Nè le esperienze eseguite da Caselli [1] allo scopo di studiare i rapporti funzionali fra ipofisi, tiroidi e paratiroidi, osservando l'alterazione che l'ipofisectomia porta nel quadro della cachessia tireopriva e della tetania paratireopriva, recano maggior luce per la soluzione di questa questione. Niente di più facile che dopo un'operazione così grave come è quella dell'ipofisectomia, il quadro morboso della cachessia tireopriva si aggravi o si alteri.

Un secondo gruppo di lavori, comprende gli effetti delle iniezioni di succo ipofisario o di altri prodotti ottenuti con l'ipofisi che tennero dietro alle ricerche fatte da Vassale e Sacchi i quali osservarono col sopradetto trattamento qualche lieve miglioria nei cani operati d'ipofisi. Onde alla teoria ricordata che la distruzione dell'ipofisi favorisce la formazione e l'aumento nell'organismo di speciali sostanze tossiche, aggiunsero che questo organo secerne un succo necessario pel nostro organismo. Queste esperienze furono seguite da molte altre in cui questo argomento, che si riconnette con lo studio dell'acromegalia, è stato trattato da vari punti di vista. I risultati ottenuti da queste ricerche sono molto contraddittori e molto dubbi; ciò che pare assodato si è che la pressione dopo l'iniezione di succo ipofisario cambia. Il fatto però che, iniettando succo di sostanza cerebrale, si ha un effetto simile, come è stato visto da Schäfer e Swale Vincent [2], aumenta lo scetticismo per queste esperienze.

Medesimamente l'opinione che l'ipofisi produca un secreto che ha la proprietà di regolare la distribuzione del sangue nel cervello, solo perchè per eccitazione sia meccanica sia elettrica di questo organo si hanno cambiamenti della pressione, è stato confutato da Biedl e Reiner [3] i quali hanno dimostrato che con l'eccitamento di moltissimi punti della corteccia cerebrale si ottiene il medesimo effetto. D'altra parte occorre notare che la pressione risente l'azione del succo di ipofisi, solo quando se ne iniettano dosi rilevanti ottenute con quantità di organi 30-50 volte più grandi del peso dell'ipofisi dell'animale trattato.

A tutte queste obiezioni vogliamo anche aggiungere una breve notizia delle osservazioni cliniche eseguite recentemente da Strümpell [4], e che riguardano la ben nota questione della causa patogenetica della acromegalia. Strümpell nota che non sempre c'è tumore dell'ipofisi, nell'acromegalia, mentre spesso c'è tumore dell'ipofisi senza acromegalia e senza alcun indizio di alterazioni di funzioni generali dell'organismo. Risulta pure dalle sue osservazioni che

(1) Reggio Emilia, tipografia Calderini, 1900.
(2) Journal of Physiology, XXIV, 1899.
(3) Pflüger's Archiv, vol. 73.
(4) Deut. Zeitsch. f. Nervenheilk., XI, 1897.

i fenomeni acromegalici precedono quelli del tumore dell'ipofisi, e che malgrado questo, il cuore e la temperatura si mantengono sempre normali. Cosicchè conclude che il tumore dell'ipofisi è da considerarsi come coordinato all'acromegalia e non in rapporto causale con essa, perchè non è probabile che un organo poco importante per apparenza esterna e per sviluppo, e che per la sua posizione filogenetica appartiene agli organi rudimentali [così lo considera anche Wiedersheim (1)] in via di regresso, sia di tale importanza per l'economia generale dell'organismo, che un disturbo della sua funzione abbia tante e tali conseguenze, quali dà il quadro dell'acromegalia: inversione dello sviluppo organico, arresto di funzioni sessuali, quasi totale cessazione dell'ossidazione degli idrati di carbonio. Anche un altro patologo, lo Schultze (2) crede che il tumore dell'ipofisi nell'acromegalia sia un fenomeno secondario per quanto abbastanza frequente, e in riguardo al vantato vantaggio ottenuto con somministrazione di estratti di ipofisi, l'A. nota che in un suo caso non ha visto alcun risultato dall'uso prolungato per settimane di tavolette di ipofisi, mentre invece spontanei periodi di regresso del male sono frequenti, e, coincidendo con la cura organoterapica, possono far credere a un benefizio portato da essa.

Nessuna luce quindi riceve la funzione dell'ipofisi da tutte queste ricerche. L'utilità dell'opoterapia dell'ipofisi nell'acromegalia e in altre malattie, come pure l'azione fisiologica del succo ipofisario, non sono bene dimostrate, e da questo lato la funzione dell'ipofisi resta sempre enigmatica.

Passiamo ora a considerare il terzo gruppo di lavori che concerne lo studio dei fenomeni consecutivi a lesioni ed estirpazioni dell'organo ipofisario. Horsley fu il primo a tentare questa operazione. Dastre cercò di distruggere la glandula pituitaria per la via della bocca adoperando un trapano speciale; mentre Gley preferì un altro metodo operatorio. Egli apriva il cranio dei conigli con un trapano applicato sul punto mediano di una linea trasversale, che andava da un angolo orbitale posteriore all'altro; quindi con un trequarti che infiggeva nella sostanza cerebrale cercava di giungere nella sella turca, e muovendo l'istrumento, distruggeva l'ipofisi. Dei suoi conigli operati un solo sopravvisse per un anno, ma la sezione mostrò che l'ipofisi non era stata distrutta. Contuttociò l'A. ha creduto che i disturbi che presentò l'animale durante la sopravvivenza fossero dovuti all'alterata funzione dell'ipofisi se non distrutta almeno lesa, che egli con Rogowitsch considerava come organo vicariante della tiroide. In verità dai fenomeni che presentò l'animale dopo l'operazione, è più facile dedurne che il trequarti dell'operatore abbia se mai leso i peduncoli, e non l'ipofisi. D'altra parte Gley fa notare le difficoltà del suo metodo operatorio. Egli dice che servendosi con troppa vio-

(1) Rivista di scienze biologiche 1900, pag. 801.
(2) Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., XI, 1897.

lenza del suo strumento, si rischia di determinare un' emorragia mortale, e se invece si adopera con molta dolcezza, non si lacerano gli elementi cellulari dell' ipofisi. Vedremo, descrivendo il metodo di cui ci siamo serviti, come queste obiezioni non rispondano ai fatti.

Certo si è che dietro i risultati quasi negativi ottenuti da Gley, tutti gli Aa. che si sono dopo di lui occupati di questo argomento, hanno cercato di ledere l' ipofisi attraverso la via boccale. Tra questi il primo per ordine di data fu Marinesco (1) il quale, volendo sperimentalmente provare il nesso causale che passa tra alterazione dell' ipofisi e acromegalia da lui sostenuto in una precedente pubblicazione insieme a Marie, mise in pratica un nuovo metodo per riuscire a distruggere l' ipofisi. Egli nella parte posteriore del palato perforata con un termocauterio, applica una corona di trapano tra le due apofisi pterigoidee e distrugge l' ipofisi con un ferro ricurvo arroventato. I tentativi furono fatti sui gatti e due volte sui cani nei quali l' operazione, dice l'A., è più difficile. Di questi animali uno sopravvisse 4 giorni, un secondo 5 giorni e un terzo 18 giorni; gli altri morirono quasi immediatamente di emorragia. I tre gatti sopravvissuti presentarono dimagramento progressivo e abbassamento della temperatura. L'A. però non esclude che la morte avvenisse per infezione; dimodochè neanche queste esperienze portarono a risultati certi, ma solo tracciarono la via, già ideata da Dastre, con la quale si può riuscire a ledere l' ipofisi.

Cosicchè quando Vassale e Sacchi nel 1892 cominciarono ad occuparsi della funzione dell'ipofisi, trovarono l' argomento quasi vergine, poichè nessuno prima di loro era riuscito in seguito alle asportazioni a dimostrare quali funzioni avesse questa glandula; se cioè fosse o no indispensabile per la vita dell' animale. Essi modificarono il metodo adoperato da Marinesco. Inciso il palato, dopo aver fissato nella massima apertura la bocca dell' animale, e tenendo spostata la lingua, legata a un filo, in modo da rendere più libero il campo operatorio, con una sgorbia staccano una scheggia ossea tra le apofisi pterigoidee, e, attraverso questa apertura, distrussero l' ipofisi con il termocauterio o con un po' di acido cromico. Con accurate osservazioni credettero di potere stabilire che l' estirpazione dell' ipofisi è letale in un tempo più o meno breve, tanto nei cani che nei gatti, animali di cui si servirono gli autori per i loro esperimenti. Inoltre descrissero il quadro sintomatico consecutivo all' operazione, e tra i sintomi costanti notano: l' abbattimento psichico, il cambiamento di carattere, i movimenti fibrillari, le scosse muscolari, l' abbassamento della temperatura, la polidipsia, l' anoressia, il dimagramento e la morte; mentre come sintomi frequenti mettono la rigidità del treno posteriore, l' incurvatura del dorso, gli accessi di convulsioni tonico-cloniche, la poliuria, il vomito. Dal complesso dei sintomi, essi trassero la

(1) Comptes Rendus Soc. Biol., 1892.

conseguenza, già da noi riferita, che l' ipofisi elabori uno speciale prodotto necessario all' organismo, e che per l'assenza di tale prodotto si manifestino i fenomeni su descritti che conducono alla morte l' individuo.

Simili risultati furono ottenuti da Gatta [1] nel 1896 e da Kreidl e Biedl nel 1897 [2]. Più numerose esperienze fece il Caselli nel 1900. Questo giovane sperimentatore, di cui si deplora l' immatura fine, estirpò l' ipofisi nelle rane, nei conigli, nei gatti e nei cani. Le rane, secondo l'autore, per il loro sistema nervoso troppo eccitabile, non si prestano all' esperienza, perchè lesioni di altre parti del cervello dànno sintomi identici a quelli consecutivi all' ipofisectomia. Come soggetto di esperimento venne anche dall'A. scartato il coniglio, il quale non si presta all' operazione di asportazione dell' ipofisi. Le esperienze quindi molto numerose del Caselli sono state eseguite nei cani e nei gatti. In una prima serie di esperienze questo sperimentatore risecava l' arcata zigomatica e l' apofisi coronoide, e, dopo avere perforata con la sgorbia la scatola cranica, asportava con uno speciale strumento l' ipofisi. Questo metodo però non diede risultati pratici, inquantochè tutti i 19 animali operati morirono di meningite, di emorragia o di schok. Abbandonato questo metodo operatorio, l'A. si servì per le sue ulteriori esperienze di quello di Vassale e Sacchi che modificò in qualche piccola parte. I fenomeni che egli notò negli animali sopravvissuti differiscono alquanto da quelli descritti da Vassale e Sacchi. Caselli registra che i cani operati, presentano depressione delle facoltà psichiche, disturbi del movimento, incurvamento del dorso, andatura spastica, assenza di contrazioni clonico-toniche degli arti e di accessi convulsivi, cachessia progressiva, diminuzione rapida del peso, coma, morte. Inoltre spesso notò polidipsia e polifagia alternata con anorressia. In base a questo quadro sintomatico, Caselli conclude che l' ipofisi è un organo di alta importanza fisiologica, che, per mezzo dei suoi prodotti di secrezione, regola nel circolo l' equilibrio di talune sostanze tossiche.

Se ora esaminiamo minutamente le esperienze, sui risultati delle quali si basano le teorie emesse sia da Vassale e Sacchi che da Caselli, siamo costretti a riconoscere che questi autori ebbero a lottare contro gravi complicanze di natura infettiva, a causa della comunicazione che con il loro metodo operatorio viene a stabilirsi fra il cavo naso-faringeo e la cavità cranica. Vassale e Sacchi operarono 40 animali: 23 cani e 17 gatti. In 15 cani e in 16 gatti l'operazione riuscì, ma tra essi molti morirono d' infezione o di emorragia; gli altri in numero di 18, nei quali fu potuta escludere la causa infettiva, morirono quasi tutti nella prima settimana, ad eccezione di due gatti, dei quali uno sopravvisse otto giorni e l'altro undici giorni, e di un cane che morì dopo quattordici giorni dall'operazione.

(1) Gaz. degli Ospedali, 1896, n. 146.
(2) Wien. klin. Wochenschr., 1897.