

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCV.

1908

---

SERIE QUINTA

---

RENDICONTI

---

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

---

VOLUME XVII.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1908

Fisiologia. — *Ulteriori ricerche circa gli effetti delle iniezioni del succo d'ipofisi e di altri succhi organici sull'accrescimento somatico.* Nota del dott. UGO CERLETTI, presentata dal Socio LUCIANI.

Nella mia prima Nota, illustrati i dati di fatto osservati, accennavo ad alcuni problemi, la cui risoluzione s'imponeva, prima di passare ad una qualsiasi interpretazione. Uno dei più importanti era indubbiamente quello di verificare se una emulsione di un altro tessuto, iniettata nelle stesse condizioni, possa determinare gli stessi fenomeni.

Riferisco qui i nuovi esperimenti istituiti per risolvere questo problema. Dovendo limitare l'ambito della ricerca, ho stabilito di iniettare l'emulsione di un organo che notoriamente ha grande importanza nei processi dell'accrescimento somatico, vale a dire della tiroide; per contrapposto, l'emulsione d'un tessuto circa la cui azione sugli stessi processi nulla finora è noto, e cioè del tessuto muscolare.

Come per le esperienze con emulsioni ipofisarie, ho tratto il materiale da agnelli ed ho sperimentato con conigli, con cani e con agnelli, nelle identiche condizioni.

ESPERIMENTI CON L'EMULSIONE DI TESSUTO TIROIDEO.

*Conigli.* — Riporto i tracciati del peso di due conigli, sottoposti durante 90 giorni ad una serie di iniezioni endoperitoneali di emulsione glicerico-acquosa di tessuto tiroideo, in ragione di 25 ctg. di tessuto tiroideo per iniezione, somministrati ogni 4 giorni, e, insieme, i tracciati del rispettivo controllo, coniglio della stessa covata, sottoposto ad identica serie di iniezioni d'acqua e glicerina (v. figg. 9 e 10).

Da tutti e due i tracciati, risulta che, malgrado i conigli iniettati con l'emulsione tiroidea, all'inizio dell'esperimento pesassero un poco più del rispettivo controllo, in breve il loro peso viene raggiunto da quello del controllo e poi ne viene sempre più distanziato fino a raggiungere la notevole differenza di gr. 220 nella prima coppia; di gr. 370 nella seconda.

Riporto nella seguente tabella le misure ed il peso delle ossa spogliate dalle parti molli (v. fig. 11).

	Lungh. della tibia	Epifisi sup. diam. trasv.	Epifisi inf. diam. trasv.	Diafisi diam. trasv.	Diafisi diam. ant. post.	Peso delle ossa della gamba gr.
	mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	
Controllo . .	112,9	18	15,5	6,5	5	9,08
Iniez. tiroide .	110	17,5	15,3	6,5	5	8,5
Iniez. tiroide .	109	17	15	6,5	5	7,93

Risulta da queste cifre: 1) Una piccola differenza in meno nella lunghezza della tibia dei conigli sottoposti alle iniezioni di emulsione tiroidea. 2) Il diametro trasverso delle epifisi, in questi conigli, è minore del diametro trasverso delle epifisi del controllo, conservando il rapporto normale con la

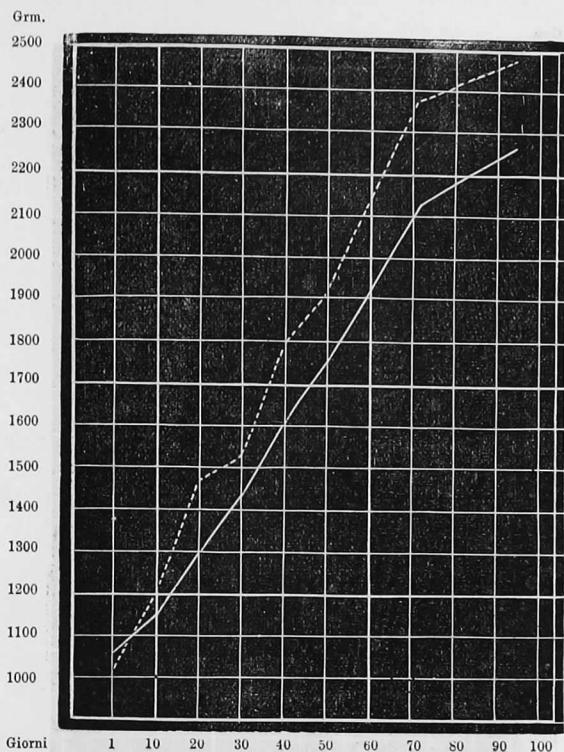


FIG. 9. — La linea continua indica l'accrescimento in peso del coniglio, sottoposto alle iniezioni di emulsione di tessuto tiroideo; la linea tratteggiata indica l'accrescimento in peso del controllo.

lunghezza. 3) I diametri della diafisi nei conigli iniettati, si conservano uguali a quelli degli animali di controllo: data la piccola differenza nella lunghezza delle ossa, la piccolissima differenza del rapporto relativo al diametro della diafisi è trascurabile, anche perchè non si può determinare con assoluta precisione la misura al disotto di frazioni di millimetro. 4) Il peso delle ossa dei conigli iniettati è notevolmente minore del peso delle ossa del controllo, nonchè inferiore al peso normale, in rapporto alla loro lunghezza.

*Cani.* — Risultati affatto analoghi ci fornisce l'esperimento eseguito sopra un cane facente parte del gruppo precedentemente illustrato (v. cane F, figg. 2 e 3). Questo cane, infatti, nel tracciato del peso del corpo, fra tutti gli animali in esperimento mantiene il livello più basso; ma all'esame delle

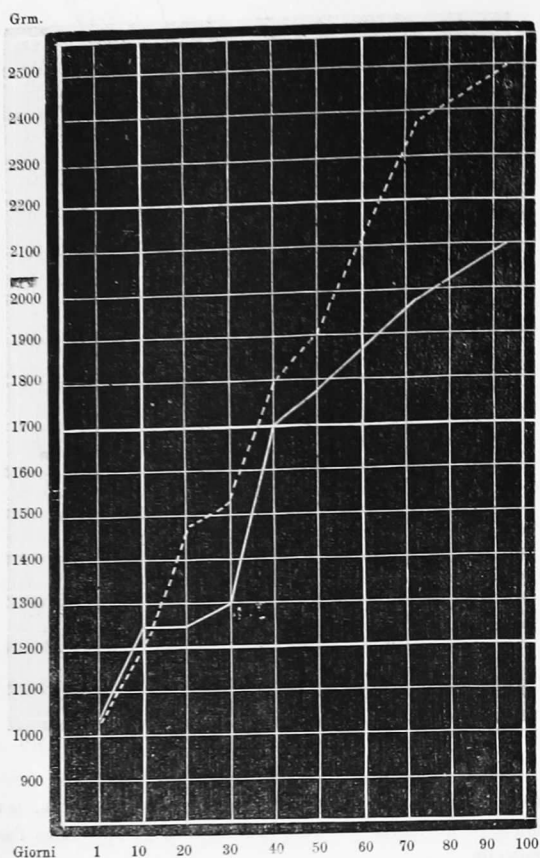


FIG. 10. — La linea continua indica l'accrescimento in peso del coniglio, sottoposto alle iniezioni di emulsione di tessuto tiroideo; la linea tratteggiata indica l'accrescimento in peso del controllo.

ossa si nota (v. tabella pag. 557 e fig. 4). 1) Una differenza in meno nella lunghezza della tibia, in confronto con la tibia del cane controllo, ma questa differenza è notevolmente più piccola di quella che si verifica a carico dei cani iniettati con emulsione d'ipofisi. Nel gruppo in esperimento, infatti, rappresenta la differenza minima. 2) I diametri trasversali delle epifisi del cane

iniettato con emulsione tiroidea sono minori di quelli del cane testimonia, avvicinandosi sensibilmente al rapporto normale. 3) Lo stesso dicasi per i diametri della diafisi (v. tabella pag. 557). 4) Il peso delle ossa del cane iniettato è notevolmente inferiore al peso normale, in rapporto alla loro lunghezza (v. tabella pag. 557).

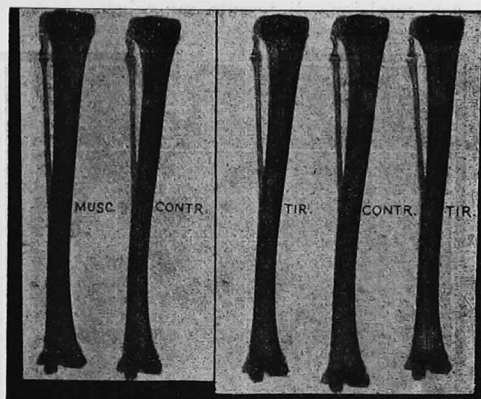


Fig. 11. — Radiografie. Vale per questa figura l'avvertimento alla fig. 1.

Ho già riferito più sopra dell'esito sfavorevole degli esperimenti con iniezioni di emulsione tiroidea iniziati sugli *agnelli*.

#### ESPERIMENTI CON L'EMULSIONE DI TESSUTO MUSCOLARE.

*Conigli*. — I tracciati del peso dei conigli iniettati con emulsione di tessuto muscolare di agnello, in ragione di 25 ctg. per iniezione, nelle identiche condizioni di tempo dei conigli precedenti, dimostrano (v. figg. 12 e 13) come il loro peso non presenti differenze in meno dal peso dei rispettivi controlli, chè anzi, quantunque in lieve misura, lo supera.

Nella seguente tabella sono segnate le misure ed il peso delle ossa di questi conigli (v. fig. 11).

		Lungh. della della tibia	Epifisi sup. diam. trasv.	Epifisi inf. diam. trasv.	Diafisi diam. trasv.	Diafisi diam. ant. post.	Peso delle ossa della gamba
		mm.	mm.	mm.	mm.	mm.	gr.
Gruppo A	Controllo	109,0	17,0	14,9	6,5	5	8,62
	Iniez. musc.	108,0	17,8	15,5	7	5	8,40
Gruppo B	Controllo	112,5	18	15,5	6,5	5	9,08
	Iniez. musc	111,3	18,2	15,8	6,5	5	8,95

Da queste cifre risulta: 1) Una piccolissima, quasi trascurabile differenza in meno nella lunghezza delle tibie dei conigli iniettati con emulsione di tessuto muscolare. 2) Minime differenze (frazioni di mm.) nei diametri trasversi delle epifisi e delle diafisi, tali da poter rientrare nell'ambito delle differenze fisiologiche individuali. 3) Uguaglianza del diametro anteroposteriore della diafisi. 4) Una piccola differenza in meno nel peso delle ossa dei conigli iniettati con emulsione di tessuto muscolare.

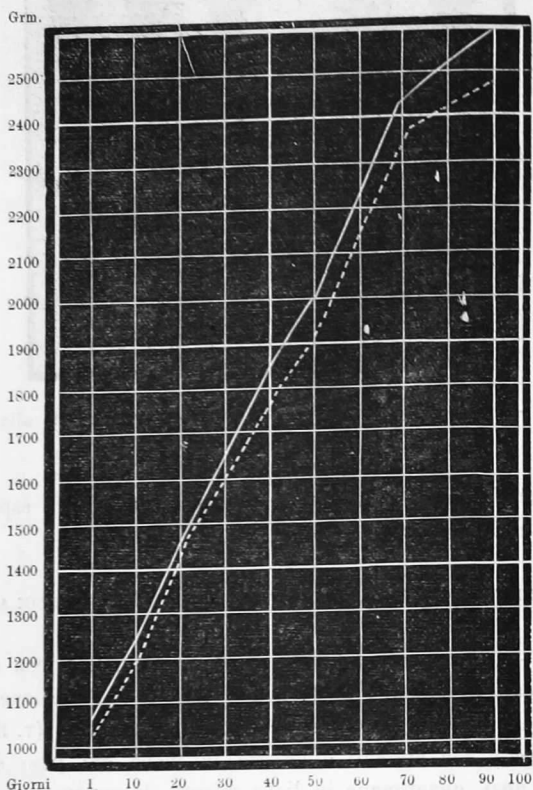


FIG. 12. — La linea continua indica l'accrescimento in peso del coniglio sottoposto alle iniezioni di emulsione di tessuto tiroideo; la linea tratteggiata, indica l'accrescimento in peso del controllo.

*Agnelli.* — Ho già riferito incidentalmente dei risultati ottenuti iniettando emulsione di tessuto muscolare di agnello in un agnello. Il tracciato del peso (v. fig. 6) dimostra un rapido aumento del peso di questo animale, in confronto col tracciato del peso del controllo; infatti, mentre, all'inizio dell'esperimento, il primo pesava 1500 gr. più del controllo, alla fine dello esperimento lo aveva distanziato di ben gr. 5500. La statura e tutte le pro-



porzioni del corpo dell'agnello iniettato con emulsione di muscolo, alla fine dell'esperimento, apparivano, alla semplice ispezione, maggiori che nell'agnello di controllo (v. fig. 7).

Le misure delle ossa (v. tab. a pag. 560 e fig. 8) ed il loro peso dimostrano: 1) Una differenza in più nella lunghezza delle tibie dell'agnello iniet-

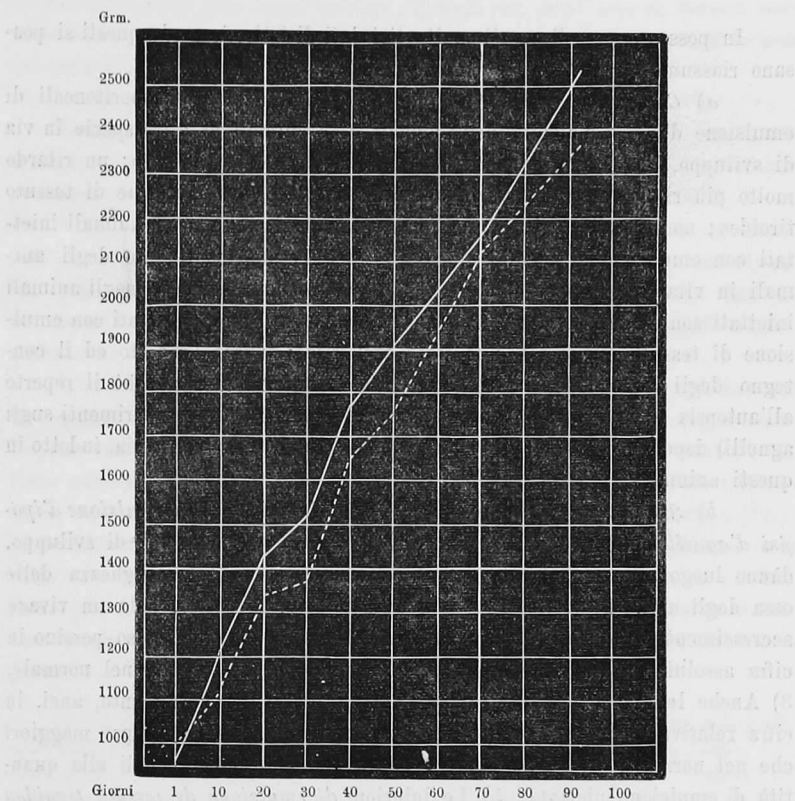


FIG. 13. — La linea continua indica l'accrescimento in peso del coniglio sottoposto alle iniezioni di emulsione di tessuto tiroideo; la linea tratteggiata, indica l'accrescimento in peso del controllo.

tato con emulsione di muscolo. 2) Una differenza in più nei diametri trasversi delle epifisi e nei diametri delle diafisi dell'agnello iniettato con emulsione di muscolo. 3) Una notevole differenza in più nel peso delle ossa dell'agnello iniettato con emulsione di muscolo, sempre a confronto con quello delle ossa dell'agnello di controllo.

Rammento qui che, mentre i dati concernenti l'agnello iniettato con emulsione d'ipofisi sono direttamente confrontabili con quelli dell'agnello di

controllo, perchè i due animali sono dello stesso sesso, nell'apprezzare i dati riguardanti l'agnello iniettato con emulsione di tessuto muscolare, bisogna tener conto del fatto che quest'ultimo era di sesso maschile, mentre il controllo era una femmina.

In possesso, ora, di questi molteplici dati di fatto, io credo questi si possano riassumere nelle seguenti proposizioni:

a) *Condizioni organiche generali*: 1) Le iniezioni endoperitoneali di emulsione d'ipofisi d'agnello negli agnelli o in animali di altra specie in via di sviluppo, danno luogo ad un ritardo nell'accrescimento in peso; un ritardo molto più rilevante si ha negli animali iniettati con emulsione di tessuto tiroideo; non si verifica ritardo nell'accrescimento in peso negli animali iniettati con emulsione di tessuto muscolare. 2) L'esame continuato degli animali in vita ed i reperti dell'autopsia permettono di escludere, negli animali iniettati con emulsione di ipofisi, come pure negli animali iniettati con emulsione di tessuto muscolare, uno stato cachettico; invece l'aspetto ed il contegno degli animali iniettati con emulsione di tiroide, nonchè il reperto all'autopsia e gli esiti mortali di alcuni esperimenti (v. gli esperimenti sugli agnelli) depongono per un grave stato d'intossicazione con cachessia, indotto in questi animali.

b) *Sistema scheletrico - Misure*: 1) Le iniezioni di emulsione d'ipofisi d'agnello, negli agnelli o in animali d'altra specie in via di sviluppo, danno luogo ad un notevole ritardo nell'accrescimento in lunghezza delle ossa degli arti. 2) Nelle epifisi di queste ossa, invece, si nota un vivace accrescimento, cosicchè in cifra relativa alla lunghezza, e spesso persino in cifra assoluta, il diametro trasverso delle epifisi è maggiore che nel normale. 3) Anche le diafisi non partecipano del ritardo dell'accrescimento, anzi, in cifra relativa alla lunghezza, i diametri delle diafisi sono sempre maggiori che nel normale. 4) Questi effetti sono direttamente proporzionali alla quantità di emulsione iniettata. 5) Le iniezioni di emulsione di tessuto tiroideo di agnello negli agnelli o in animali di altra specie in via di sviluppo, danno luogo ad un piccolo ritardo dell'accrescimento in lunghezza delle ossa degli arti, ritardo molto meno rilevante che non negli animali iniettati con emulsione di ipofisi 6) il rapporto tra la lunghezza ed i diametri delle epifisi e delle diafisi, si mantiene sensibilmente normale. 7) Le iniezioni di emulsione di tessuto muscolare di agnello negli agnelli o in animali di altra specie in via di sviluppo, danno luogo ad un ritardo dell'accrescimento in lunghezza delle ossa degli arti, tanto piccolo che può ritenersi trascurabile.

c) *Sistema scheletrico - Peso*: 1) Le iniezioni di emulsione d'ipofisi d'agnello negli agnelli o in animali d'altra specie in via di sviluppo, danno luogo ad un minor peso delle ossa, nel maggior numero dei casi anche se



computato in rapporto alla loro lunghezza. 2) Nelle ossa degli animali iniettati con *emulsione di tiroide*, malgrado che il ritardo dell'accrescimento in lunghezza sia molto piccolo, si rileva nelle ossa un peso di molto inferiore al normale in rapporto con la lunghezza. Si tratta di una differenza in meno notevolmente maggiore che non negli animali iniettati con emulsione d'ipofisi. 3) Nel peso delle ossa degli animali iniettati con *emulsione di tessuto muscolare*, notasi una piccolissima differenza in meno a confronto con le ossa dei controlli (1).

Così riassunte gli accertamenti di fatto, rimarrebbe a dar loro una interpretazione d'ordine generale, ma, prima di tentarla, giova rispondere ad una questione che già io avevo posto nella mia prima Nota sull'argomento.

« Bisognerà accertarsi, io scrivevo allora, se il trattamento al quale sono sottoposti i miei animali, non abbia arrecato alterazioni nei vari organi del corpo, in particolare nelle diverse glandole a secrezione interna, tali da far supporre un'alterazione nei processi organici di per sé sufficiente a giustificare il ritardo nell'accrescimento somatico ».

L'esame macroscopico e microscopico degli organi interni degli animali in esperimento mi permette di escludere alterazioni anatomo-patologiche nell'apparecchio circolatorio ed organi annessi (soltanto in alcuni animali un lieve aumento delle cellule globulifere della milza), nell'apparecchio respiratorio, nell'apparecchio digerente (con gli annessi organi glandolari), nell'apparecchio uropoietico e nel sistema nervoso centrale. Le mie ricerche sono volte con maggiore ampiezza sulle glandole a secrezione interna, la cui funzione più specialmente è stata messa in rapporto con l'accrescimento somatico in genere e scheletrico in specie: tiroide, ipofisi, glandole genitali, timo, glandole surrenali.

(1) Gli esami radiografici delle ossa, per quanto eseguiti sopra numerose radiografie, nelle quali sempre le ossa da confrontarsi furono radiografate sulla stessa lastra, nello stesso fuoco e con la stessa posa, non permettono di rilevare sicuri dati differenziali; sembra tuttavia che, nelle epifisi delle ossa degli animali trattati con emulsione ipofisaria e precisamente in uno strato sottostante e parallelo alle cartilagini di coniugazione, vi sia in molti casi un addensamento di tessuto osseo maggiore che nelle ossa dei controlli. Invece lo spessore dell'osso nelle diafisi, specie nella loro metà distale, sembra minore, rispettivamente maggiore il calibro del canale midollare, negli animali iniettati con emulsione d'ipofisi. Nulla di preciso può affermarsi circa eventuali differenze nello stadio dell'ossificazione delle linee di coniugazione. Non si riscontrano dati differenziali apprezzabili nelle ossa degli animali iniettati con emulsione di tiroide se si tolga forse un minore spessore dell'osso nelle diafisi. Nessun dato speciale rivelano le radiografie delle ossa degli animali iniettati con emulsione di tessuto muscolare. I dati di cui sopra, che appaiono nelle positive originali a grandezza naturale, risultano molto imperfettamente nelle riproduzioni zincotipiche.

L'esame microscopico delle ossa, non mi ha rivelato alterazioni evidenti nella architettura e nella struttura delle cartilagini epifisarie dei vari animali iniettati

Nessuna alterazione evidente mi è stato possibile accertare nelle glandole surrenali, nel timo e nelle glandole genitali dei vari animali iniettati con le diverse emulsioni.

L'esame macroscopico dell'ipofisi e della tiroide di questi stessi animali nulla di notevole mi ha fatto rilevare: in queste glandole non apparivano apprezzabili differenze di volume al confronto con quelle degli animali di controllo, nè il loro peso mi ha dato differenze spiccate e costanti sì da poterne tener conto, specialmente in vista di quella causa d'errore comune a queste pesate, che consiste nel fatto della grande difficoltà di isolare queste glandole dai tessuti aderenti in modo perfettamente eguale. L'esame microscopico dell'*ipofisi* mi ha fatto riconoscere in tutti gli animali assoggettati alle iniezioni di emulsione ipofisaria, uno spiccato aumento numerico delle cellule cromofile (eosinofile).

A confronto dei rispettivi controlli, anche gli animali inoculati con l'emulsione di *tiroide* presentano un aumento delle cellule cromofile dell'ipofisi, ma in grado molto minore dei precedenti. L'aumento era minimo, in molti casi inapprezzabile, negli animali iniettati con emulsione di *tessuto muscolare*.

L'esame microscopico della *tiroide* degli animali iniettati con emulsione ipofisaria mi fece rilevare una notevole proliferazione degli epiteli alveolari, i quali presentano non solo cellule più voluminose (cubiche) a nucleo tondo, chiaro, ricco di granuli cromatinici, ma anche, in parecchi casi, moltiplicazione degli strati epiteliali, per cui gli alveoli si presentano notevolmente impiccoliti ed a forma non più tondeggiante, ma quadrangolare o poligonale. Vi hanno indubbiamente piccoli alveoli di neoformazione. La sostanza colloide si colora debolmente, si presenta non più col suo normale aspetto omogeneo, sibbene sfibrata, a lasse lacinie, ovvero ampiamente ed irregolarmente vacuolata.

Negli animali iniettati con emulsione di *tiroide* è dubbio se possa affermarsi l'esistenza di una proliferazione dell'epitelio glandolare, per lo meno questa vi è molto limitata. Nessun fatto degno di rilievo nelle tiroidi degli animali inoculati con emulsione di *tessuto muscolare*.

Sono questi dati sufficienti per formare la base di un'interpretazione fisio-patologica dei fatti messi in rilievo con le mie esperienze?

Non è ancor definitivamente dimostrato quale sia il significato funzionale dei vari aspetti cellulari che ci si presentano sia nell'ipofisi normale, sia in ipofisi studiate nelle più diverse condizioni patologiche. A malgrado delle numerosissime ricerche in proposito, resta pur oggi fra i dati ipotetici l'affermazione che le cellule cromofobe rappresentino elementi in piena attività funzionale, come l'affermazione opposta pur sostenuta da alcuni, che cioè quest'attività sia rappresentata dalle cellule cromofile. Iniettando in agnelli il siero del sangue di animali lungamente trattati con l'emulsione d'ipofisi

d'agnello, ho ottenuto nelle ipofisi degli agnelli iniettati la quasi totale scomparsa delle cellule cromofile; ora, a rigor di logica si potrebbe sostenere tanto che questo fatto rappresenti un tentativo d'iperattività compensatoria, quanto che esso indichi uno stato di diminuita funzionalità, uno stato regressivo, dovuto alla citolisina specifica introdotta nell'organismo dell'animale. Parimenti, per l'utilizzazione dell'altro dato di fatto messo in rilievo, della proliferazione cioè dell'epitelio tiroideo negli animali iniettati con emulsione ipofisaria, malgrado si possa affermare con tutta verosimiglianza che esso rappresenti un'iperfunzione della glandola, non ci troviamo perciò di fronte a minori difficoltà quando tentiamo di trovare i rapporti che esso può avere con i fenomeni riscontrati nei nostri animali.

Il notevole ritardo nell'accrescimento somatico degli animali iniettati con emulsione ipofisaria, insomma, è un fenomeno di iper- o di ipopituitarismo? e in quanto e come vi interviene l'iperfunzione tiroidea? Non si può rispondere ora a queste domande che creando ipotesi basate sopra altre ipotesi e, perciò, me ne astengo.

Un'ultima considerazione: nel suo recente lavoro sull'ipofisi, il Masay (<sup>1</sup>) riferendo delle mie prime esperienze, attribuisce il ritardo dell'accrescimento somatico, da me dimostrato negli animali iniettati con emulsioni ipofisarie, ad una speciale tossicità dell'ipofisi. Ben lungi dal voler negare un eventuale potere tossico dell'ipofisi, debbo far rilevare tuttavia che, o questa tossicità è molto debole, ovvero facilmente gli animali vi si abituano, perchè nè l'esame continuato in vita, nè l'esame macroscopico e microscopico degli organi degli animali lungamente trattati con emulsioni ipofisarie, hanno fatto rilevare qualche sintoma che deponesse per una cronica intossicazione. Ricordo pel converso le gravi conseguenze delle iniezioni d'emulsione tiroidea.

Limitando adunque le mie conclusioni al solido terreno dei fatti, posso affermare che la prolungata introduzione nell'organismo animale di estratti ipofisari dà luogo ad un ritardo nell'accrescimento somatico in genere, che si esplica con speciale gravità a carico del sistema osseo, diminuendo notevolmente l'attività delle cartilagini di coniugazione (ritardo nei processi d'allungamento delle ossa lunghe), aumentando invece l'attività della funzione osteogenica periostale (aumentato sviluppo dello spessore delle epifisi e delle diafisi). Invece l'introduzione di estratti tiroidei, mentre dà luogo ad un vero e proprio stato cachettico dell'animale, non produce che un piccolo ritardo nei processi d'allungamento delle ossa, nè aumenta in alcun modo la funzione osteogenica periostale, cosicchè le proporzioni normali fra lunghezza e spessore sono, in massima, conservate; il peso delle ossa, anzi, rimane notevolmente inferiore al normale. Si possono ritenere insignificanti gli effetti della prolungata introduzione di estratti di tessuto muscolare nell'organismo animale.

(<sup>1</sup>) Fernand Masay, *L'hypophyse. Étude de physiologie pathologique* (Bruxelles, Buiens Ed. 1908, pag. 45).