

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCVII.

1910

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XIX.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1910

Fisiologia — *Sulla secrezione di un segmento di pancreas completamente separato dai suoi normali rapporti nervosi* (1).

Nota del dott. UGO LOMBROSO, presentata dal Socio L. LUCIANI.

Intendo nella presente Nota preventiva (2), esporre sommariamente i risultati di alcune osservazioni che interessano due fra i più importanti e fondamentali quesiti riguardanti la fisiologia del pancreas, il meccanismo cioè della secrezione pancreatica e la sua singolare adattabilità ai bisogni della digestione.

E' stato da Pawlow (3) e dai suoi allievi dimostrato che le secrezioni delle glandule digerenti si adattano in modo molto rapido e costante ai bisogni della digestione. Così ad esempio per il pancreas l'ingestione di pane determina una secrezione molto ricca di fermenti amidolitici, povera di fermenti lipolitici, e mediocrementemente proteolitica (quest'ultima attività però non è soltanto in rapporto con la secrezione pancreatica, ma pure con l'intestinale per l'intervento dell'enterochinasi). L'ingestione di grasso esalta la formazione dell'enzima lipasico, mentre diminuisce quella degli altri enzimi. La somministrazione poi di soluzioni di semplice acido cloridrico darebbe luogo ad una secrezione molto alcalina, ma pressochè sprovvista di attività enzimatica di qualsiasi genere.

Mentre sulle manifestazioni di questo interessante fenomeno, modificazioni delle attività enzimatiche in correlazione alle sostanze alimentari somministrate, furono portati molti contributi, poco è stato fino ad ora indagato il meccanismo ed i mezzi che l'organismo mette in opera per raggiungere tale adattamento. Che alcuni nervi, vaghi, splacnici, simpatico addominale, possano influire sulla secrezione pancreatica, era già stato intravisto da C. Bernard (4), Heidenhain (5) ed altri: e venne in seguito dimostrato da Pawlow (6), Mett (7), Kudrewetzky (8). A questi nervi si potrebbe ricorrere per spiegare il fenomeno dell'adattamento, ed il Pawlow tentò appunto una dot-

(1) Lavoro eseguito nel Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Roma diretto dal prof. L. Luciani.

(2) Nelle presenti ricerche sono aiutato dal dott. Orsini, che per tesi di laurea ha scelto quale argomento lo studio del meccanismo della secrezione pancreatica.

(3) Pawlow, *Le travail de glandes digestives*, 1901.

(4) Cl. Bernard, *Physiologie Experimentale*. T. II, p. 226 e sgg. 1856.

(5) Heidenhain, *Pflügers Archiv*. Bd. X, p. 608.

(6) Pawlow, *Archiv für (Anatomie) u. Physiologie* 1893. Suppl. Bd. § 176.

(7) Mett, *Archiv für (Anatomie) u. Physiologie* 1894, § 58.

(8) Kudrewetzky, *Archiv für (Anatomie) u. Physiologie*, 1894, § 83.

trina in questo senso. Secondo il Pawlow nella mucosa duodenale si troverebbero sparse numerose terminazioni nervose centripete, le quali non sarebbero tutte egualmente eccitabili dalle varie sostanze alimentari, ma soltanto dall'una o dall'altra sostanza, e corrispondentemente a questi eccitamenti specifici, si avrebbe una reazione appropriata nel senso che si determinerebbe una secrezione di enzimi atti alla digestione della sostanza eccitante. Questa ardita interpretazione del fenomeno dell'adattamento delle glandule digerenti venne però se non abbandonata dal Pawlow ritenuta bisognosa di una conferma sperimentale, dopo che, come vedremo, un altro concetto si fece strada riguardo al meccanismo della secrezione pancreatica opposta alla dottrina dei riflessi nervosi.

Non mi tratterrò qui a ricordare tutte le interessanti ricerche degli autori che successivamente studiarono la secrezione e le qualità enzimatiche di essa, ottenuta in seguito a stimoli artificiali del vago, degli splanchnici ecc. ecc.

Da queste ricerche risulta solo, che con stimolazioni artificiali si può ottenere un secreto fornito delle varie attività enzimatiche, senza che si possa dimostrare una costante prevalenza di questa o quell'altra attività per la stimolazione di uno o di un altro nervo. Ricorderò soltanto le osservazioni di Buschstab ⁽¹⁾ molto importanti per l'argomento in esame, e che sono, credo, le uniche. Questo autore studiò la secrezione pancreatica di un cane operato di fistola pancreatica alla Pawlow (nonchè di esofagotomia, e di gastrotomia) dopo la recisione degli splanchnici e dei vaghi (praticata nel cavo addominale). Malgrado tutte queste operazioni fatte nel decorso di più mesi, ultima fra le quali quella interessante i vaghi, l'animale sopravvisse a quest'ultima più di un mese. Dalle osservazioni eseguite apparirebbe che ancora la secrezione del pancreas starebbe in rapporto coi vari momenti della digestione, e che il fenomeno dell'adattamento anche in simili condizioni si mantenesse. Come spiegare allora con l'intervento nervoso (in qualsiasi modo si voglia interpretare) sia il processo della secrezione sia quello dell'adattamento? Torna qui a proposito ricordare una nuova dottrina che riguarda non solo il meccanismo della secrezione pancreatica, ma in tesi generale anche le secrezioni delle altre glandule, colla quale si cerca pure di spiegare il fenomeno dello adattamento secretorio. Alludo cioè alla dottrina che dal 1902 viene sostenuta da Bayliss e Starling ⁽²⁾ e dai numerosissimi loro seguaci. Secondo questi autori le secrezioni delle glandule dipendono da stimoli *ormonici* e cioè da sostanze chimicamente definite elaborate da altre glandule, le quali giungerebbero per via sanguinea agli epiteli degli organi, sui quali agirebbero specificamente e direttamente, indipendentemente da

⁽¹⁾ Buschstab, *Maly's Jahresh.*, Bd. XXXV, p. 491.

⁽²⁾ Bayliss e Starling, *Ergebnisse der Physiologie*, Bd. V, 1906, p. 665.

ogni intervento nervoso. A proposito poi della secrezione pancreatica gli autori inglesi hanno creduto di poter precisare meglio l'intimo suo meccanismo ed il luogo d'origine dei suoi *ormoni*. Durante il passaggio del contenuto gastrico acido nel duodeno, questa mucosa elaborerebbe una sostanza *la secretina*, la quale entrando in circolo sarebbe capace di eccitare direttamente le cellule pancreatiche. A sostegno di questa dottrina si adducono i risultati di alcune esperienze che non sono a mio parere molto dimostrative. Così ad esempio l'aver dimostrato (e ciò è stato unanimemente confermato) che l'introduzione nel circolo sanguineo di sostanze estratte dalla macerazione in acido cloridrico di mucosa duodenale, è capace di provocare la secrezione enterica, non mi pare sia sufficiente a giustificare la dottrina di Bayliss e Starling. Nulla prova che durante la digestione fisiologica siano effettivamente elaborate e messe in circolo sostanze simili a quelle che con così complesso artificio si preparano *in vitro*. Ma non mi trattengo per ora ad esporre più particolareggiatamente tutti gli argomenti che in favore a questa dottrina si sono successivamente escogitati, e tutte le obiezioni che vennero loro opposte, per opera specialmente di Popielski ⁽¹⁾ e dei suoi allievi. Su questo argomento già ho trattato in alcuni miei lavori precedenti ⁽²⁾; e mi riservo di ritornare ampiamente nell'esposizione *in extenso* delle presenti ricerche; per ora mi basta l'aver ricordato questa dottrina, soltanto perchè si vuole estendere anche al fenomeno dell'adattamento, nel senso che ogni sostanza produrrebbe nel suo passaggio pel duodeno *ormoni specifici*, non solo per determinare la secrezione pancreatica, ma anche le varie qualità di detta secrezione.

Il risultato di alcune ricerche che qui brevemente esporrò mi permette di contribuire a questi due interessanti problemi; quali sono cioè i fattori che entrano in gioco per determinare la secrezione pancreatica e quali quelli pel suo adattamento. Queste ricerche furono eseguite adoperando segmenti di pancreas e più precisamente il *processus uncinatus* trapiantato sotto cute col metodo di Minkowski.

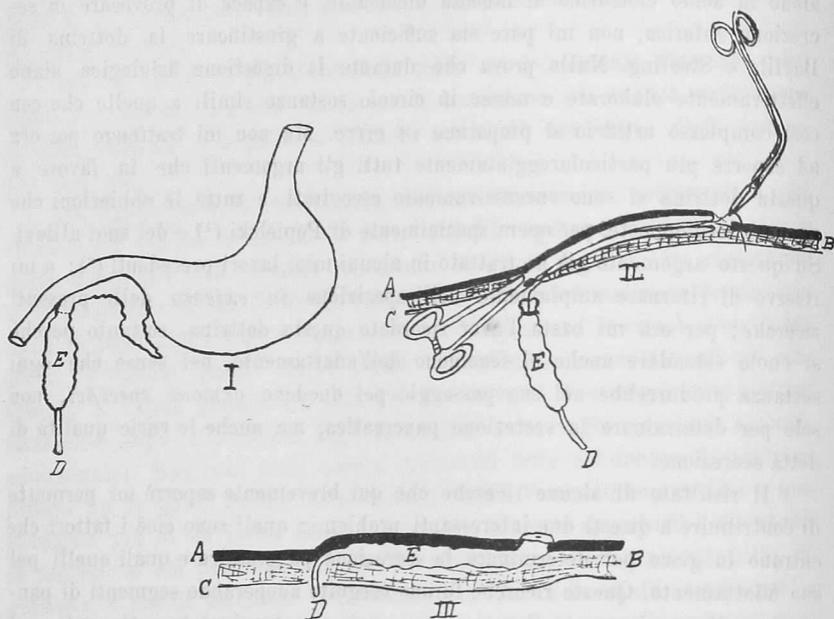
Aperto l'addome e tratto fuori il duodeno col pancreas, si recide fra due robuste allacciature il pancreas prima della sua adesione col duodeno. Si delimita così un cospicuo segmento costituito dal *processus uncinatus*, che supera generalmente il terzo del complesso della glandula, e che per lo più è irrorato da una grossa arteria, la quale penetra al suo estremo, accompagnata dalle relative vene. Si isola il segmento di pancreas dai foglietti peritoneali, lasciandolo unito soltanto al peduncolo nerveo vascolare. Quindi con una pinza da intestino introdotta da un piccolo occhiello del pe-

(1) Popielski, Per i numerosi lavori di questi autori confrontisi i Pflüger's, *Archiv*, 1905-6-7-8, e i *Centralblat. f. Physiologie*. degli stessi autori.

(2) Lombroso, *Sulla teoria umorale o degli ormoni. Lo Sperimentale*, 1908 p. 439.

ritoneo parietale, aprivo una specie di canale che comunicava da una parte col cavo addominale e dall'altra colla parete esterna dell'addome, dalla quale fuoriusciva per una apertura opportunamente preparata. Aprendo quindi la pinza allargavo in modo sufficiente questo canale, e con un'altra pinza comune introdotta in esso in senso inverso alla prima afferravo un laccio unito all'estremità del *processus uncinatus* che con una lenta trazione facevo fuoriuscire per qualche millimetro all'esterno.

Le seguenti figure schematiche illustrano sufficientemente l'atto operativo eseguito.



A) Cute, B) Strato muscolare, C) Peritoneo, D) Peduncolo nerveo vascolare,
E) Processus uncinatus.

Il segmento di pancreas così trapiantato era perfettamente nutrito ed infatti ho potuto constatare la integrità dei suoi elementi, *isole di Langerhans ed acini*, anche dopo molto tempo. Inoltre esso era completamente separato dai suoi normali rapporti nervosi di qualunque origine, salvo che per quelle fibre nervose che si accompagnano al peduncolo nutritizio; e però trascorso un tempo sufficiente per la formazione di nuovi vasi esclusivo pure questi allacciando e recidendo il peduncolo nerveo vascolare, cosicchè la separazione riusciva completa.

Con ciò avverto subito, io non intendo affermare che la funzione di questo segmento di pancreas sia affatto indipendente da ogni influenza ner-

vosa. Nello spessore del pancreas stesso, come è noto, si trovano sparsi numerosi gangli nervosi simpatici sulla cui azione poco si sa, ma ai quali non si può certo negare qualsiasi influenza sulla funzione del pancreas, quando è stato dimostrato per analoghe formazioni che in altri organi si trovano, che possono esplicare una importantissima azione, capace di sostituirsi successivamente alle influenze esercitate dall'asse cerebrospinale o dal simpatico addominale. Oltre alle azioni nervose esercitate dal sistema intrinseco al pancreas, è possibile che anche dall'esterno si possa influire per vie nervose sulla funzione di tale segmento, in quanto colla formazione di nuovi vasi (ed io ho verificato la formazione di vasi di diametro assai cospicuo) si possano forse stabilire nuovi rapporti nervosi. Questo pertanto è certo, che col vago, cogli splancnici, col simpatico addominale più nessun rapporto sussiste col metodo da me adottato.

Riusciva pertanto interessante l'accertare se da un segmento di pancreas messo in simili condizioni si otteneva una secrezione, ed in tal caso in quale rapporto essa stesse colla secrezione fisiologica per modalità di decorso e quantità, e se finalmente osservavasi in essa il fenomeno dell'adattamento.

Per ciò che riguarda la secrezione pancreatica risulta dalle ricerche fatte:

Che a digiuno essa corrisponde pressochè perfettamente per quantità e per decorso a quella secrezione che, pure a digiuno, è stata osservata da Boldireff⁽¹⁾, nei cani operati di fistola pancreatica alla Pawlow, per quanto è possibile fare un paragone riferendoci a dati di fatto raccolti da un altro autore. Presenta cioè delle ritmiche oscillazioni, che compaiono fra loro più ravvicinate di quelle osservate da Boldireff; la quantità di secreto oscilla $\frac{1}{4}$ ed $1\frac{1}{2}$ cc. all'ora; rappresenta cioè appunto $\frac{1}{3}$ circa del secreto che fuoriesce durante il digiuno dall'intera glandola.

Sotto l'influenza della digestione si avverte un aumento della secrezione sia quando il peduncolo nerveo vascolare è ancora intatto sia quando è reciso. Questo aumento invero è molto lieve poichè quando anche l'alimentazione è abbondantissima, e tale che determinerebbe in un cane con fistola semplice la secrezione di parecchie decine di cc. all'ora, dal segmento di pancreas isolato si raggiungono appena 1-3 cc. all'ora. Soltanto colla somministrazione per bocca in forte quantità (da 200 a 500 cc. di HCl al 5 per mille) ho potuto raccogliere nella sola prima ora da 3 a 4 cc. nella seconda ora la secrezione era già più piccola e subito dopo riassumeva il grado di secrezione che si ha nel digiuno.

Per ciò che riguarda il fenomeno dell'*adattamento immediato*, pel quale cioè ogni secrezione pancreatica è dotata di proprietà enzimatiche varie a

(1) Boldireff, *Archiv. de sciences biologiques*, Saint Petersbourg, 1905, pag. 1.

seconda dell'alimentazione e presenta pure profonde variazioni nel contenuto secco, nei sali ecc., dalle mie osservazioni emerge questo fatto di speciale importanza:

Il secreto del segmento di pancreas trasportato sotto cute, sia o no rimasto intatto il peduncolo nutritizio addominale, ottenuto dopo le più opposte alimentazioni e dopo l'introduzione di acido cloridrico, presenta sempre, e nello stesso grado, le stesse proprietà enzimatiche (amidolitica e lipolitica); queste corrispondono a quelle osservate nel secreto che defluisce a digiuno. Non ho fatto ricerche sulla proprietà proteolitica, perchè avrebbe necessitato l'intervento di un fattore nuovo, la chinasi, e ciò ho voluto evitare.

Le numerose osservazioni praticate sopra 5 cani operati nel modo descritto hanno dato tutte risultati molto concordanti. In un altro cane nel quale avevo però praticato anche l'estirpazione del pancreas addominale contemporaneamente al trapianto ebbi risultati alquanto vari ma non contraddittori a quelli sopra riferiti. Scarseggiava nel secreto di questo cane l'attività amidolitica e l'attività lipolitica presentava in qualche caso variazioni saltuarie, le quali non erano però in rapporto coll'alimentazione nel modo avvertito dagli allievi di Pawlow, in quanto in alcune esperienze il secreto raccolto dopo somministrazioni di pane o di acido cloridrico appariva più lipolitico che dopo la somministrazione di latte o di carne e grasso. In questo animale, nei primi giorni che seguirono la operazione, si era formata una cospicua raccolta di *pus* nella sacca contenente il segmento di pancreas trapiantato, che dovetti spaccare e medicare per qualche tempo (lenta la guarigione forse per lo stato glicosurico nel quale l'animale si trovò in questi giorni). All'autopsia però il pancreas non presentava profonde alterazioni, salvo un certo grado di ipertrofia del connettivo, e la presenza di qualche focolaio di infiltrazione parvicellulare disseminato per tutto il parenchima glandulare.

Limitando per ora le mie conclusioni ai casi nei quali ho praticato soltanto il trapianto del segmento pancreatico, emerge dalle esperienze fatte che la secrezione di tale segmento non presenta più alcuna modificazione dei suoi poteri enzimatici anche variando il regime alimentare. Non pare quindi attendibile la dottrina che spiega l'adattamento come dovuto a stimoli *ormonici*, capaci volta a volta di produrre un secreto dotato di specifiche attività. Siccome poi dall'esperienza ricordata sopra del Buschstab, risulterebbe che sino ad un certo punto anche dopo la recisione dei vaghi e degli splanchnici, si mantiene l'adattamento, così, volendo ammettere in questo fenomeno la necessità di un intervento nervoso, intervento al quale però non bastano, come abbiamo dimostrato ora, da soli i gangli simpatici sparsi nel parenchima glandulare o i filuzzi nervosi del peduncolo nutritizio, dobbiamo ricercare altre vie per le quali queste influenze si possano esercitare.

Per ciò che riguarda la teoria *ormonica* invocata per spiegare il meccanismo della secrezione pancreatica dagli autori inglesi, io non credo che il risultato delle mie ricerche si presti ad una conferma di essa, intesa nel senso nel quale venne formulata.

E' vero che abbiamo dimostrato una certa secrezione durante la digestione alimentare o dopo l'ingestione di acido cloridrico ma questa è senza confronto, pur fatte le debite proporzioni trattandosi di una parte sola del pancreas e non dell'intero organo, inferiore a quella che si ottiene dalla fistola pancreatica, mentre invece tale proporzione si mantiene nel periodo del digiuno.

Se, come *a priori* (per ragioni di corrispondenza con quanto in altri campi della fisiologia è stato dimostrato) si deve ritenere, che la secrezione del segmento trapiantato sia dovuta a quei plessi nervosi che si trovano nel parenchima glandulare, si dovrà tener conto delle condizioni nelle quali si trovano tali plessi. Perchè si potrebbe supporre che la somministrazione di acido cloridrico o il processo digestivo apportino nella crasi sanguigna modificazioni capaci di esercitare una certa influenza sulla soglia di eccitabilità dei gangli nervosi simpatici, e che da ciò conseguano quelle lievissime differenze osservate nella secrezione pancreatica. Che lo stato di eccitabilità dei centri nervosi abbia la massima importanza sull'effetto della loro reazione agli stimoli è un fatto di comune osservazione. Perciò mi pare strano che alcuni autori non tenendo conto di tale eventualità, abbiano creduto d'aver dimostrata l'esistenza di *ormoni* quando i fenomeni da loro osservati potevano forse rappresentare soltanto l'effetto d'una modificata soglia d'eccitabilità nervosa, dipendente dallo stato della crasi sanguigna. Un argomento poi, che si può già addurre in appoggio alla mia tesi, si trova nel fatto che questa secrezione è sempre di uguale natura. Se essa fosse l'esponente d'una secrezione che, sia pure in minor copia, corrispondesse alla secrezione normale, essa dovrebbe risentire gli effetti dei diversi stimoli che la provocano, come avviene per la normale secrezione.

Fisiologia. — *Contributo alla biologia degli enzimi. L'azione del calore sulla lipasi ed amilasi del succo pancreatico* (¹). Nota di SABATO VISCO, presentata dal Socio L. LUCIANI.

Da qualche tempo, per consiglio del prof. Ugo Lombroso, ho intrapreso una serie di ricerche riguardanti il comportamento degli enzimi del tubo digerente, per determinare in vitro l'azione che esercitano su di essi i vari fattori che intervengono nelle condizioni fisiologiche. Nella presente Nota riferisco i risultati che ho ottenuti sottoponendo gli enzimi all'azione del calore.

(¹) Lavoro eseguito nel Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Roma, diretto dal prof. Luigi Luciani.