

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCXII.

1915

---

SERIE QUINTA

---

RENDICONTI

---

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

---

VOLUME XXIV.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1915

vano emorragie cutanee così diffuse che la pelle in alcuni punti ne era divenuta rossa, soprattutto quella delimitante all'esterno i sacchi linfatici laterali.

All'autopsia si osservavano sempre oltre alle emorragie cutanee, emorragie diffuse anche nei muscoli; nella mucosa della cavità orale, in quelle dello stomaco e dell'intestino; e più o meno accentuate anche nel rene e negli altri organi interni. Il cuore poi si trovava sempre arrestato in diastole.

Dai risultati ottenuti si può dunque concludere che l'integrità di tutti i sacchi linfatici esaminati è necessaria perchè le rane immerse in soluzioni saline ipertoniche si mantengano in vita. Si è constatato pertanto che quelli laterali sono più importanti di quelli cranio-dorsale e addominale; infatti le rane alle quali erano stati aperti i primi vivevano meno di quelle alle quali si erano aperti i secondi. Ciò coincideva col fenomeno già notato che durante l'adattamento sono precisamente i sacchi linfatici laterali quelli, che più degli altri, si riempiono di linfa.

La loro importanza si rende più manifesta negli animali che dall'ambiente normale passano all'ipertonico anzichè in quelli già adattati a quest'ultimo ambiente.

Per quanto riguarda le rane, che dall'ambiente salino venivano immerse nell'acqua dolce si è osservato che l'apertura dei sacchi linfatici non recava alcun danno, almeno nei limiti di durata delle osservazioni (20 giorni).

Volendo ricercare le ragioni per le quali i sacchi linfatici laterali si mostrino più importanti degli altri, devesi in primo luogo escludere che ciò sia in rapporto con una maggiore superficie sottocutanea assorbente, poichè i due sacchi linfatici laterali sono certo meno estesi del cranio-dorsale e dell'addominale uniti insieme. La vicinanza di spazi linfatici più importanti (spatium inquinale?), o una maggiore vascolarizzazione (arteria e vena cutanea magna), o forse anche un'attività secretoria maggiore dell'endotelio dei sacchi stessi potrebbero fornirci la ragione di ciò.

**Patologia.** — *Sui trapianti del timo.* Nota preventiva per il dott. FRANCESCO FULCI, presentata dal Socio E. MARCHIAFAVA.

La possibilità di ottenere, mediante trapianti, l'attecchimento e la sopravvivenza del tessuto timico, ha determinato, nel volgere di pochi anni, una serie di ricerche, le quali sono state soprattutto guidate dalla speranza di poter riuscire, con esiti fortunati, ad evitare i danni di una mancante o insufficiente funzione specifica od a studiare gli effetti di una ipertimizzazione sperimentale.

Già sin dal 1896 Abelous e Billard avevano fatto tentativi d'innesto. Essi avevano osservato che, impiantando nelle rane sotto la pelle del dorso il timo « aussitôt après l'ablation » non si otteneva già un prolungamento

della vita, ma solo una più lenta decolorazione della loro pelle, rispetto ai controlli. Inoltre Abelous e Billard affermavano che in una rana, la quale cominciava a decolorarsi, per effetto della timestomia, si può far ricomparire la colorazione primitiva, introducendo sotto la sua pelle del dorso « le thymus qu'on vient d'enlever ». Però questi autori aggiungono che « au bout de quelques jours l'animal se redécouloire; une nouvelle insertion de thymus fait reparaitre la couleur primitive ».

Non risulta che Abelous e Billard abbiano fatto delle ricerche istologiche; ma già da questa loro esposizione apparrebbe la transitorietà del trapianto stesso.

Parecchi anni trascorsero senza che di trapianti timici si fosse più parlato.

Solo nel 1903 il Sinnhuber riprende lo studio della questione, con una serie, molto limitata, di ricerche (2 cani soltanto), nelle quali manca anche il sussidio dell'esame istologico.

Le successive indagini di Fischl (1904), Mitniskaia (1905), Grimani (1905), Sommer e Floerken (1908), Charrin e Ostrowski (1908), Valtorta (1909), Ranzi e Tandler (1909), Hart e Nordmann (1910), Klose e Vogt (1910), Scalone (1910), Gebele (1910 e 1911), Dustin (1911), von Basch (1912), Birscher (1912), Bayer (1912), Nordmann (1914), Klose (1914) etc. hanno determinato notevole differenza di risultati e quindi di opinioni, le quali, in gran parte almeno, possono stare anche in rapporto con la relativa deficienza o la mancanza completa dei singoli esami istologici.

Spinto da queste considerazioni, ho voluto perciò anch'io occuparmi dei trapianti del timo, sia per formarmi un'idea chiara della biologia di essi, sia per avere in queste esperienze (nel caso di esito positivo di esse) quasi un mezzo di controllo alle esperienze, da me già fatte, sulla rigenerazione del timo stesso.

Gli animali da me adoperati furono sempre i conigli, del peso variabile da 1200 a 2000 gr. ed anche di più. L'esito fortunato in questi animali adulti avrebbe avuto certamente significato anche per quelli più giovani.

L'esperienze furono anzitutto distinte in quattro gruppi, a seconda che furono praticati reimpianti, auto-, omo - o eterotrapianti.

Ogni gruppo di ricerche venne suddiviso in varie serie, a seconda delle modalità dell'esperienza stessa, della durata in vita degli animali etc.

\* \* \*

Stabilito con le esperienze fatte nella prima serie del primo gruppo, gli effetti della disturbata nutrizione per trazione meccanica (senza interruzione dei grossi vasi) sul tessuto timico, si passò con l'esperienze della seconda serie a studiare gli effetti del reimpianto del timo nella regione

del mediastino anteriore stesso. Queste esperienze, ed in parte anche le precedenti, permisero anzitutto di rilevare la presenza di masse di cromatina, le quali erano passate dall'interno dei lobuli, in via di necrosi, negli spazi linfatici del connettivo interlobulare ed in parte anche nei vasi linfatici perivascolari, quasi cromatina fluida, che poteva, in certo modo, servirci ad indicare le vie normali di efflusso del tessuto timico stesso. Già da queste prime esperienze la possibilità della coesistenza di processi necrotici e rigenerativi del tessuto timico veniva assodata.

Nella terza serie furono ripetute, a maggior conferma, l'esperienze precedenti, che dimostrarono, in maniera indiscutibile, il possibile esito fortunato di queste indagini, anche in animali già adulti. Il meccanismo rigenerativo del timo non differiva nei suoi quattro stati fondamentali (*epiteliale, invertito, linfoide e normale*) da quello da me in altri lavori precedenti osservato e descritto, per cui ogni ripetizione ne sarebbe superflua. Anche in queste esperienze è stato confermato il procedere relativamente rapido del processo rigenerativo, per cui ad es. un periodo di tempo esteso dal 18 luglio all'8 settembre 1913 è stato sufficiente, perchè tutti gli stati fondamentali descritti nella rigenerazione si succedessero sino alla ricostituzione completa dell'organo.

\*  
\* \*

Non meno fortunate riuscirono, in genere, le esperienze del 2° gruppo (auto-trapianti), le quali furono distinte in tre serie, a seconda della durata in esperimento degli animali stessi, ai quali si tentò costantemente di estirpare completamente il proprio timo, per rendere più facile l'attecchimento dell'innesto. Questo venne fatto nel connettivo lasso sottocutaneo del dorso. La rigenerazione del timo, che si verifica in questi animali, malgrado che in qualcuno di essi (ad es. N. 146 di proto collo) la timectomia fosse stata incompleta, s'inizia fondalmente con gli stessi elementi e prosegue con le stesse modalità già note. Essa sembra tuttavia svolgersi con una certa difficoltà nel tessuto lasso sottocutaneo della regione laterale del dorso. Pur non di meno, si è arrivati sovente a constatare l'organo relativamente bene sviluppato, con corpi di Hassal neofornati, sebbene la sostanza midollare fosse relativamente poco ampia. All'intorno delle trabecole epiteliali rigeneratrici dell'organo, non è raro constatare la presenza di qualche cellula gigante del tipo di quelle da corpi estranei. Piuttosto abbondante è stata la quantità di *Plasmazellen* osservate, e specialmente attorno ai vasi sanguigni; relativamente scarsa è stata quella degli elementi eosinofili. La presenza di tipiche *Degenerationszellen* è stato alquanto difficile ad osservarsi; in questi casi si notò piuttosto la presenza di caratteristiche cellule fagocitarie, cariche di lipoidi ed anche di eteri colesterinici, le quali ricordavano le così dette *Schaumzellen*, o *Pseudo-xantomzellen* (Aschoff).

Le *Muttersellen* timiche stesse avevano sovente nucleo più piccolo dell'ordinario, più scuro, nucleolo poco distinto e protoplasma più stretto, poco più intensamente colorato.

Con la rigenerazione, l'organo trapiantato sembra riacquistare la sua funzione specifica ed in parte anche i rapporti biologici con i vari altri organi a secrezione interna, come dimostra lo stato di questi in rapporto a quelli dei controlli (1).

Solo in qualche caso l'autoinnesto ha avuto risultato negativo (ad esempio coniglio N. 212 di protocollo).

\* \* \*

Esito completamente negativo ebbero le esperienze del terzo gruppo (omotrapianti), sia che gli innesti fossero stati fatti su animali già timectomizzati, e con timi provenienti da coniglio morto già da 24 ore (1<sup>a</sup> serie); o con timi freschissimi di animali della stessa cucciolata (serie 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup>).

Nella 4<sup>a</sup> serie, malgrado gl'insuccessi precedenti volli estirpare a due animali (N. 137 e 138 di protocollo) completamente il proprio timo, ed innestai loro nel sottocutaneo della regione laterale del dorso rispettivamente parte del timo, già ridotto con le forbici in piccoli frammenti, il quale proveniva da un altro coniglio, che da sette giorni era stato trattato con iniezioni endovenose di carminio litico, per ottenerne una buona colorazione vitale. Nel caso di esito fortunato queste ricerche avrebbero avuto importanza, per la determinazione della genesi dei singoli elementi, che contribuiscono alla costituzione dei lobuli timici.

Partendo inoltre dal concetto che negli autotrapianti lo sviluppo di essi era più rigoglioso e più rapido nei reimpianti dell'organo nel mediastino che negli auto-trapianti di esso nella regione del dorso, ho tentato nella 5<sup>a</sup> serie di esperienze di praticare omotrapianti, innestando il timo nella regione del mediastino anteriore stesso, dopo di aver operato l'animale di timectomia completa. Per potere in questi casi nettamente differenziare una eventuale proliferazione del timo innestato (omotimo) da quella di qualche frammento timico, involontariamente lasciato nella timectomia preventiva, mi sono servito in questi casi per i trapianti di timi di animali della stessa cucciolata, precedentemente colorati vitalmente con carminio.

In questi casi la presenza dei granuli del carminio nei frammenti timici trapiantati, sarebbe bastata a differenziare questi da quelli incidentalmente rimasti, e quindi rigeneratisi, nel mediastino stesso dell'animale.

Ad uno di questi animali ho inoltre innestato, sotto la pelle del dorso, parte del proprio timo, per potermene servire come di controllo rispetto all'omotimo.

(1) Su ciò mi riservo in seguito di discutere.

L'esame macro e microscopico ha permesso in questi casi di rilevare che l'omotrapianto cadeva costantemente in necrosi (la quale era più o meno estesa a seconda del tempo decorso dall'atto operativo) senza manifestare attività rigenerativa alcuna; mentre l'autotrapianto invece nel caso speciale (serie 5) aveva attecchito e progredito nel suo sviluppo.

Attorno a questi omotrapianti si è, con notevole frequenza, constatato, oltre alla presenza di plasmacellule, situate specialmente in vicinanza dei vasi sanguigni, la presenza di tipiche cellule giganti da corpi estranei, di volume talora anche notevole e con nuclei numerosi (20-30 ed anche più). Non si notarono mai vere e proprie *Degenerationszellen*; le cellule eosinofile furono piuttosto scarse. Dopo circa un mese la necrosi ed il riassorbimento dell'organo innestato erano quasi complete e solo poche tracce di esso residuavano.

\* \*

Malgrado gli esiti costantemente negativi, ottenuti negli omotrapianti, anche se tentati tra animali della stessa cucciolata, volli tuttavia nel 4° gruppo provare gli eterotrapianti, servendomi del timo di due cagnolini che, freschissimo, fu innestato, dopo essere stato ridotto in piccoli frammenti, nel cellulare sottocutaneo della regione laterale destra del dorso di quattro conigli, del peso variabile dai 1200 ai 1450 gr. Questi animali, erano stati, precedentemente all'innesto, completamente timectomizzati, nella speranza di potere con ciò influire sulla migliore riuscita dell'esperimento stesso. Di questi quattro animali uno fu ucciso dopo dieci giorni, gli altri furono mantenuti in vita sino ad un massimo di 50 giorni. In tutti furono costanti i processi regressivi dell'organo innestato, nel quale mai si constatarono fenomeni rigenerativi.

Nell'animale ucciso per ultimo il tessuto timico trapiantato era quasi completamente scomparso e solo il residuo di una vivace reazione organica con cellule giganti ancora numerose, Plasmazellen abbondanti, vasi sanguigni neoformati etc. rendeva evidente il punto in cui l'innesto era stato praticato. Ritenni inutile ripetere l'esperienze, data la concordanza dei risultati ottenuti, che non ammettevano dubbi e la loro coincidenza con quelli, nel gruppo precedente, osservati e descritti.

\* \*

Io mi riservo di parlare in seguito più estesamente di queste esperienze, specialmente dal punto di vista del loro significato biologico generale, ma intanto, volendo riassumere quanto essenzialmente risulta dalla serie delle mie indagini, si può dire che: *il reimpianto del tessuto timico nel mediastino anteriore dei conigli dà risultato positivo e la rigenerazione completa dell'organo, la quale segue alla necrosi di esso, può verificarsi anche in animali adulti ed in un periodo di tempo relativamente breve, secondo*

*il meccanismo da me già indicato e percorrendo i quattro stadi fondamentali già descritti. Anche l'autotrapianto può dare risultati positivi, sebbene la rigenerazione dell'organo, nel connettivo lasso sottocutaneo della regione laterale del dorso, sembri compiersi con una certa difficoltà. Tuttavia in qualche caso può anche aversi esito negativo.*

*Dai numerosi risultati positivi ottenuti vengono essenzialmente confermati i fatti, già da me affermati, che cioè la comparsa delle piccole cellule rotonde del timo, è affatto indipendente da una eventuale immigrazione di elementi linfoidi dall'esterno. Essa avviene indubbiamente per successive modificazioni delle cellule epiteliali, che prime compaiono nella rigenerazione dell'organo, le cosiddette Mutterzellen. La produzione dei timolinfociti si compie quindi, in situ, per una fisiologica differenziazione delle Mutterzellen stesse. La formazione del midollo e quindi dei corpi di Hassal segue alla comparsa delle piccole cellule rotonde e quindi allo stadio linfoide; essa si verifica per ulteriori modificazioni delle piccole cellule rotonde stesse.*

*La formazione del reticolo, che è di natura connettivale, avviene contemporaneamente, ma indipendentemente, da quella del parenchima.*

*Il timo rigeneratosi nel trapianto è un organo funzionante.*

*L'omotrapianto è seguito da risultati negativi e la rigenerazione dell'organo non avviene, anche negli animali che in precedenza erano stati completamente timectomizzati, anche se si adoperano, per l'innesto, timi freschissimi di animali della stessa cucciolata e se si fa l'innesto nella regione del mediastino anteriore stesso.*

*L'eterotrapianto dà anch'esso risultati negativi.*

*La comparsa di grossi elementi mononucleati fagocitarii, del tipo delle così dette Schaumzellen e di numerose cellule giganti da corpi estranei accompagna, quasi costantemente, il riassorbimento del tessuto timico, omogeneo o eterogeneo, trapiantato.*

#### LAVORI RICORDATI.

- Abelous et Billard, Compt. rend. de la Soc. de biologie. Paris, 1896, pag. 808.  
Bayer, Beiträge z. Klin. Chirurg. 1912. Bd. 82. S. 408.  
Birscher, Zentralbl. f. Chirurgie, 1912, S. 138.  
Bompiani, Centralbl. f. allgem. Patholog. u. pathol. Anatomie. Bd. 25, S. 929, 1914.  
Dustin, Compt. rend. de l'Assoc. des anatom. 1911, pag. 10.  
Fischl, Zeitsch. f. experim. Patholog-und Therapie. Bd. 1. S. 388, 1905.  
Fulci, Pathologica, 1913, pag. 259, n. 108.  
Fulci, Deut. med. Wochen, 1913, n. 37.  
Fulci, Centralbl. f. allg. Patholog-und pathol. Anatom. 1913. Bd. 24. S. 968.  
Fulci, Rendiconti della R. Accademia dei Lincei. Vol. 23, fasc. 9. Seduta del 3 maggio 1914.  
Gebele, Beiträge f. Klin. Chirurg. Bd. 70. S. 20, 1910.

- Gebele, Beiträge f. Klin. Chirurg, 1911, S. 823, Bd. 76.  
Grimani, Archivio di anatomia patologica e scienze affini, 1905, pag. 351  
Hart und Nordmann, Berlin. Klin. Wochen. 1910, S. 815; Centralbl. f. Physiolog.  
Bd. 14, 1910.  
Klose und Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen, 1910.  
Klose, Chirurgie der Thymusdrüse. Berlin. Verlag. Springer, 1914.  
Mitniskaia, Thèse de Genève, 1905.  
Nordmann, Münch. med. Wochen, 1914, S. 1312.  
Ranzi und Tandler, Wien. Klin. Wochen, 1909, S. 980, n. 27.  
Scalone, il Tommasi, 1908, nn. 30, 31.  
Scalone, il Tommasi, 1909, nn. 22, 23, 24.  
Scalone, Gazzetta internaz. di medic., chirurgia ed igiene. Napoli, 1910, nn. 5, 6.  
Sinnhuber, Zeitsch. f. Klin. Mediz. Bd. 54, S. 38, 1904.  
Sommer und Floerchen, Physiolog. med. Gesellsch. im Würzburg, 1908; Deut. med.  
Wochen, 1908.  
Valtorta, Annali di ostetricia e ginecologia, 1909, pag. 63.

**Patologia.** — *Ulteriori ricerche sulla Leishmaniosi.* Nota del dott. C. BASILE, presentata dal Socio B. GRASSI.

**Fisiologia.** — *Ricerche sulla secrezione spermatica.* — VI. *Osservazioni sulla secrezione spermatica nell'uomo.* Nota di G. AMANTEA e T. RINALDINI, presentata dal Socio L. LUCIANI.

**Fisiologia.** — *Ricerche sulla secrezione spermatica.* — VII. *Considerazioni generali sul decorso normale della secrezione spermatica nel cane e nell'uomo.* — VIII. *Alcune osservazioni su cani castrati e su cani sottoposti a escissione parziale dei deferenti.* Note di G. AMANTEA, presentate dal Socio L. LUCIANI.

**Chimica.** — *Sul metabolismo degli aminoacidi nell'organismo.* — VII. *Azione del fegato sugli aminoacidi aggiunti al liquido di Ringer circolante.* Nota di U. LOMBROSO e C. LUCCHETTI, presentata dal Socio L. LUCIANI.

**Chimica.** — *Sul metabolismo degli aminoacidi nell'organismo.* — VIII. *Azione del fegato sugli aminoacidi aggiunti al sangue circolante.* Nota di U. LOMBROSO e C. ARTOM, presentata dal Socio L. LUCIANI.

**Fisiologia.** — *Ricerche sugli effetti dell'alimentazione maidica.* *Valore nutritivo delle farine di grano, di mais e dell'uovo nei ratti albini.* Nota VI di S. BAGLIONI, presentata dal Socio L. LUCIANI.

Le Note precedenti saranno pubblicate in un prossimo fascicolo.