Maarenghi, S.
M
Sull'Esportazione delle capsule surrenali. (1903).

HARVARD UNIVERSITY.

LIBRARY

OF THE

MUSEUM OF COMPARATIVE ZOÖLOGY.

21,058

Exchange.

June 8, 1903.

21.058

1011 8 1903

Albany

SULL'ESPORTAZIONE DELLE CAPSULE SURRENALI IN ALCUNI MAMMIFERI.

Nota

del dott. GIOVANNI MARENGHI
aiuto e libero docente di patologia

Forse non vi ha argomento di patologia sperimentale e di clinica, che sia stato così largamente, e con risultati tanto discordi, trattato, come quello delle capsule suprarenali. Questioni di embriologia, di fina anatomia e di istologia: questioni di fisiologia, di farmacologia e di clinica sono stati in varia maniera e con varia fortuna discusse.

Le questioni furono però messe molto nettamente subito dai primi osservatori, e taluni aspetti, considerati in questa ultima fase di studi, non appajono nuovi allo storico. Clinicamente, poichè parve che una speciale malattia fosse in rapporto causale con lesioni delle capsule surrenali (morbo di Addison), si sono raccolti dal 1855 (1) in poi casi con sindrome di morbo di Addison confrontandoli col reperto di alterazioni capsulari: sperimentalmente in vario modo si è cercato, col determinare lesioni capsulari, di riprodurre i sintomi degli Addisoniani: tentando nello stesso tempo di precisare la funzione delle capsule. Nè nell'uno, nè nell'altro campo però è stato possibile un accordo fra i diversi ricercatori, non solo su questioni che, legate a ricerche di ordine chimico-biologico ne si presentano sempre quali difficilissime, ma ancora in alcune, che parrebbero le più ovvie ad essere risolte.

Ad esempio, sono le capsule organi indispensabili alla vita tanto che un animale non possa sopravvivere alla loro soppressione; oppure sono organi, senza dei quali è ancora possibile la vita? Da questo lato è abbastanza notevole una lacuna nelle ricerche: mentre si può dire che per ogni altro organo del corpo si è cercato con insistenza se

per avventura funzionalmente vi potesse essere qualche fatto di compensazione, per le capsule suprarenali o la ricerca fu affatto trascurata o appena appena vagamente accennata. Si può dire che ancora oggi, come dopo la nota polemica fra Brown Séquard e Philipeaux (1856-1857) (2-3), la questione della sopravvivenza degli animali in seguito all'estirpazione delle capsule surrenali è questione aperta, solo alquanto più complicata.

Ancora oggi, dopo tanto numerose esperienze, da una parte un gruppo di ricercatori si schierà a sostenere essere impossibile la vita senza le capsule surrenali, un altro gruppo sostiene non essere la vita dell'animale indissolubilmente legata alla presenza delle capsule. Fino a non molti anni fa però la questione si è svolta su dati ottenuti coll'ablazione o colla distruzione progressiva determinata con vari processi dell'intero organo o in un tempo solo oppure a distanza. Ma specialmente nella fase recente di studi la questione fisio-patologica si è fatta più complessa: è accaduto qui ciò, che è avvenuto nello studio della funzione tiroidea. Nella funzione tiroidea s'è distinta una parte legata alla ghiandola tiroide ed un'altra legata ad un organo, che alla tiroide è molto vicino, alle paratiroidi. Per la capsula surrenale si è distinta nella funzione la porzione corticale dalla porzione midollare.

Come è noto, è stato primo Colin nel 1856 a rilevare che la sostanza midollare delle capsule suprarenali assume una colorazione speciale quando si tratta con soluzione di percloruro di ferro. Vulpian poco dopo istituì una serie sistematica di osservazioni, che gli hanno permesso di concludere, che nella sostanza midollare era contenuta una sostanza speciale colorabile variamente con vari reattivi (rosa col jodio, e col bromo: bleu, violetta e verde con sali di ferro), sostanza non contenuta in nessun altro organo degli animali sperimentati. Che tra la sostanza midollare e la corticale vi fosse diversità di funzione sostenne poi Dubois (4), il quale anzi invocava il fatto quale altra delle ragioni delle divergenze di risultati ottenuti dai vari sperimentatori coll'iniezione di estratti di capsula. Swale Vincent (5) attribuiva tutta la importanza funzionale della ghiandola alla sostanza midollare. H. ed A. Christiani (6) sostennero la importanza decisiva nella sopravvivenza degli animali, della porzione midollare. Per Bernard e Bigard (7) le due sostanze corticale e midollare si comporterebbero in modo molto diverso nelle infezioni e nelle intossicazioni: anche nella sostanza corticale le diverse zone nelle quali essa è stata, veramente con poca esattezza anatomica,

divisa, offrirebbero reazioni alquanto diverse. Espressionè più decisiva della diversità funzionale delle due sostanze sono le ricerche del Vassale e dello Zanfognini. Vassale e Zanfognini (8) concepirono la funzione della capsula suprarenale come distinta: una funzione legata alla porzione midollare e un'altra legata alla corticale. A questo modo di vedere contribuiscono certamente da una parte le osservazioni di Colin e di Vulpian, dall'altra le ricerche embriologiche che assegnarono due origini diverse alle due sostanze, e quelle di A. Cohn (9). Per Alfredo Cohn la porzione midollare della capsula suprarenale sarebbe costituita da cellule cromaffini e però apparterebbe alla categoria degli organi cromaffini o paragangli del sistema nervoso simpatico: l'estratto di tali organi cromaffini, introdotto in circolo, aumenterebbe enormemente la pressione sanguigna.

Ma i risultati sperimentali hanno continuato ancora ad essere molto contraddittorii e tale contraddizione si è ripetuta anche negli esperimenti tentati in quest'ultimo indirizzo.

Per animali di diversa specie, sui quali si sono istituite esperienze, può dirsi che le due opposte opinioni furono sostenute: l'una che le ghiandole surrenali sono indispensabili alla vita, l'altra che non lo sono. Tale contraria affermazione però si è ripetuta ancora per la stessa specie animale. Così la spiegazione, che poteva essere supposta: avere le capsule surrenali diversa importanza funzionale nelle diverse specie di animali, come ad esempio potrebbe indursi dall'accentuata diversa proporzione tra il peso di esse ed il peso del corpo, non può essere sostenuta.

Tanto più difficile riesce la spiegazione, quando si confrontano risultati ottenuti sullo stesso animale. Il coniglio ad esempio muore in seguito all'ablazione di una sola capsula secondo le esperienze del Tizzoni (10): per altri il coniglio muore solo in seguito all'estirpazione bilaterale, non dimostrando nessuna alterazione in seguito all'ablazione unilaterale: per altri infine il coniglio può sopportare anche l'ablazione bilaterale.

Di quest'ultimo avviso troviamo R. Supino (11). Questi avrebbe ottenuto la sopravvivenza di due conigli dopo l'ablazione bilaterale: uno sarebbe morto dopo 10 giorni dalla seconda operazione per psorospermiasi: dell'altro mancano nella memoria notizie sull'autopsia.

È utile in proposito rilevare come abbastanza frequentemente nel coniglio specie al lato sinistro si trovino delle capsule succenturiate, le quali piccolissime, sfuggono all'osservatore, ma poi, dopo l'abla-

zione delle maggiori, ingrossano tanto da assumere più accentuate proporzioni. Questo inconveniente di lasciare in situ qualche succenturiata accade più frequentemente, quando l'ablazione è fatta per via dorsale: e ciò per ragioni ovvie di topografia.

Così che anche esportando sicuramente per via dorsale le due ghiandole, che si trovano quali più sviluppate nella posizione normale, non si può esser sicuri che l'animale sia completamente biscapsulato, se o una laparotomia anteriore esplorativa oppure l'autopsia non convincano del fatto. La laparotomia o l'autopsia dopo qualche tempo dalla ablazione delle capsule possono soltanto convincere della mancanza di surrenali accessorie. La stessa osservazione è utile sia fatta anche a proposito delle esperienze del Prisco e del De-Dominicis (12). Questo autore afferma di avere tenuto in vita un coniglio e due cani biscapsulati: ma mancano i reperti, che soli potrebbero assicurare della mancanza completa delle capsule. Pei casi del De-Dominicis il dubbio è tanto più giustificato in quanto in una seconda comunicazione del 94 (12) addita l'atropina od il taglio del midollo per diminuire gli accidenti, che seguono la biscapsulazione nel coniglio.

Anche E. O. Hultgren ed O. A. Andersson (13) nella loro memoria riferiscono che di 39 esperienze su conigli una è riuscita così che il coniglio sopravvisse dall'agosto al dicembre e all'autopsia non hanno potuto rinvenire nè capsule succenturiate, nè resti di capsule. Ma le esperienze di questi autori, data la tecnica, non ispirano tutta la fiducia del rigido sperimentatore. Basti dire che all'esportazione delle ghiandole soprarenali gli autori arrivano con incisioni lombari fatte col termocauterio e quindi con conseguenti guarigioni per seconda intenzione, con suppurazioni della durata di mesi e naturalmente con formazione di nuovi tessuti che non possono agevolare la ricerca o macro o microscopica.

Veramente gli autori non accennano ad indagini microscopiche.

Ad ogni modo però fra le loro conclusioni figura la possibilità della sopravvivenza di conigli all'ablazione bilaterale, qualora l'ablazione sia praticata ad intervallo di tempo. Pure Donetti (14) accenna alla sopravvivenza dei conigli con dimagrimento in seguito all'ablazione bilaterale.

Come ho più sopra accennato, non soltanto per diverse specie di animali, non soltanto per la stessa specie tra diversi sperimentatori, ma ancora nelle esperienze di uno stesso autore su una stessa specie di animali si trovano fatti contraddittorii. Ad esempio nel 1898 il Vas-

sale (15) operando su cani e gatti trova che per " lo svuotamento completo o quasi delle capsule surrenali si ha la morte dal terzo al quinto giorno come in seguito all'estirpazione. Se lo svuotamento resta limitato alla sostanza midollare, l'animale si risente nei primi giorni dopo l'operazione (depressione, inappetenza) quindi si rimette completamente..... se si svuota la sostanza midollare e buona parte della sostanza corticale conseguono fenomeni di cachessia progressiva, che conducono l'animale a morte nel termine di 3 o 4 settimane „.

Da questo passo testuale appare chiaro come la funzione più importante o almeno quella legata alla vita dell'animale si compia nella sostanza corticale. E l'idea che la sostanza corticale sia la più importante è avvalorata dal fatto che, come dice l'autore, la zona glomerulare e la zona fascicolare normalmente contengono sempre cellule in cariocinesi e rappresentano gli strati germinativi degli organi in questione.

Nel 1902 il Vassale in collaborazione col dott. Zanfognini (16) sperimentando sul gatto e sul coniglio ha trovato che " quando lo svuotamento della sostanza midollare riusciva completo, pur restando per massima parte integra e quasi funzionante la sostanza corticale, gli animali morivano acutamente con gli stessi sintomi, che sogliono presentare in seguito all'estirpazione delle capsule surrenali. Quando invece lo svuotamento della sostanza midollare riusciva parziale, rimanendo solo piccoli frammenti di sostanza midollare, gli animali morivano dopo tre, quattro settimane coi sintomi di una speciale cachessia.... Ciò è nuovo e sta a dimostrare una funzione specifica di vitale importanza della sostanza midollare della capsula surrenale „.

A me pare che tali reperti non corrispondenti siano indice delle difficoltà, che accompagnano la tecnica per l'ablazione e lo svuotamento delle capsule surrenali. Lo svuotamento, benchè lo scopo di tale metodo di distruzione sia quello di eliminare o limitare alterazioni collaterali, è difficile possa essere applicato con la sicurezza della riuscita, che l'operatore si prefigge. La maggiore difficoltà sta nel fatto che mentre macroscopicamente specialmente in taluni animali la divisione fra una zona centrale ed una zona corticale appare chiara, microscopicamente poi il passaggio dall'una nell'altra avviene in modo del tutto graduale: piuttosto una varia distribuzione vascolare che qualche fatto morfologico decisamente caratteristico indica il passaggio dalla zona corticale alla midollare. D'altra parte se

può fino ad un certo punto essere direttamente rispettata la porzione corticale, come è possibile nello svuotamento eliminare alterazioni secondarie dovute a lesioni nervose, vascolari, ecc.? Certamente da questo lato l'operazione non si presenta, nè così netta, nè così facile ad essere ripetuta nelle identiche condizioni. L'esportazione invece, quando la tecnica abbia il rigore del metodo e la disciplina dell'esecuzione, è così rapida, riesce così netta l'ablazione, che l'insulto meccanico dei tessuti circostanti è insignificante. Io penso che molti fatti descritti, come già Gratiolet (17) nel '56 aveva avvertito, quali conseguenze dell'insufficienza surrenale (paralisi, contratture, movimenti di maneggio, fatti degenerativi, ecc.) sieno imputabili ad alterazioni collaterali (meccaniche) o successive (infezioni). A ciò mi persuade il non aver mai rilevato tali fatti quando le operazioni sono correttamente eseguite. Come è possibile ad esempio, e l'ho accennato più su, imputare alla scapsulazione fenomeni, che seguono ad operazioni, per le quali il mezzo di diresi è il termocauterio, dove vi hanno suppurazioni che durano mesi? A ciò debesì aggiungere che, in modo speciale in taluni animali, le difficoltà tecniche sono in verità notevoli, e che l'ablazione senza complicazioni rappresenta piuttosto l'eccezione che la regola: per esempio nella cavia l'esportazione della capsula di destra.

Contro le scarse osservazioni nel senso di sopravvivenza degli animali biscapsulati, gli autori più recenti, R. Oppenheim ad esempio ed il Vassale, opinano essere la soppressione delle ghiandole surrenali incompatibile colla vita. R. Oppenheim nella sua recentissima monografia (18) fa figurare come una delle conclusioni che la distruzione totale delle capsule surrenali è incompatibile colla vita, mentre la distruzione parziale non determina che accidenti leggeri o nulli, ma provoca ipertrofia nelle parti rimaste. Nello stesso senso si esprime Lucibelli (19), si esprimono i Christiani (20). Il Vassale e lo Zanfrognini affermano che l'ablazione completa della sostanza midollare delle capsule surrenali non è tollerata dall'animale adulto e giovane e ne provoca la morte rapidamente come l'estirpazione delle capsule.

Mentre però si può dire che per ogni altro organo dell'economia si è insistito sulla ricerca di eventuali fatti compensatori, se cioè, tolto un organo, non si determinino in altri organi e tessuti, fatti anatomici e funzionali di compenso, a proposito delle capsule surrenali tale investigazione, può essere affermato, manca almeno in linea di ricerca di dati di fatto.

In quest'ordine di idee è da ricordare come nella polemica che Brown-Séquard ebbe con Philipeaux a proposito dell'incompatibilità della vita negli animali biscapsulati, egli abbia invocato eventuali fatti di compensazione da parte del timo e della tiroide, che appajono molto congesti negli animali biscapsulati.

A questa ipotesi per altro Philipeaux rispose, esportando ai suoi animali oltre che le capsule anche la tiroide e la milza, facendo notare come il timo nel caso speciale non potesse avere molta importanza, data l'involuzione sua nell'adulto. Anche è da ricordare come il Boinet (21) accenni ad ipertrofia del corpo pituitario, della tiroide, dei gangli, della milza. Ancora ricordo come il Vassale e lo Zanfognini (22) a titolo di ipotesi accennino alla possibilità che le capsule surrenali accessorie midollari, ossia quelle esclusivamente costituite di sostanza midollare e così frequenti nella zona del simpatico addominale, possano non essere altro che residui del corpo parasimpatico di Zuckerkandl e come da questi residui possa dipendere la eventuale sopravvivenza di qualche raro animale all'ablazione completa della sostanza midollare delle capsule surrenali. Ad ogni modo se si tolgono le osservazioni del Philipeaux ed il reperto del Boinet, il quale su 50 autopsie di ratti biscapsulati avrebbe trovato 4 volte ipertrofia del corpo pituitario, in fatto di compenso per le capsule surrenali non v'è che qualche ipotesi.

In mie precedenti ricerche (23), mosso dal fatto che l'organo, che partecipa con maggior costanza e più largamente nell'infezione difterica sperimentale nella cavia è appunto la capsula surrenale, ho studiato l'azione della tossina difterica e delle miscele di tossina e antitossina su animali biscapsulati. Veramente anche altri autori prima di me avevano studiato l'azione di veleni e culture su animali mono o biscapsulati. Ricordo le ricerche dell'Albanese (24) su l'azione della fatica e della neurina negli animali biscapsulati, quelle del Langlois e dello Charrin (25) sull'andamento dell'infezione piocianica nelle cavie monoscapsulate, quelle dell'Oppenheim (26) sull'infezione tetanica, carbonchiosa e difterica. Nessuno però riuscì a completare le ricerche su animali biscapsulati. In quelle mie esperienze ho potuto convincermi come il tempo di sopravvivenza delle cavie alla scapsulazione, quando questa sia fatta a distanza di tempo, siano cioè lasciati intercedere settimane o mesi dall'esportazione dell'una e dell'altra capsula, permetta di studiare l'azione della tossina difterica su cavie, alle quali furono completamente esportate le surrenali. Anzi quelle esperienze mi hanno

permesso di aggiungere un altro argomento al modo di vedere che da me e da altri per diverse vie fu sostenuto: che cioè l'azione reciproca fra la tossina e l'antitossina difterica non si svolge in vitro, ma sì bene nel corpo dell'animale iniettato, che in altre parole la tossina mescolata all'antitossina conserva le sue proprietà tanto da poter svolgere la sua azione quando nell'organismo trovi condizioni opportune.

Ma, poichè base di quelle esperienze era la possibilità di mantenere in vita caviae biscapsulate più a lungo di quanto era ammesso dai vari autori, che dell'argomento si sono occupati, fui indotto ad istituire sistematiche esperienze allo scopo di vedere se, ed entro quali limiti fosse possibile la sopravvivenza delle caviae e di altri animali alla biscapsulazione.

Do qui conto di una serie di esperienze istituite su caviae e su conigli, su cani e su gatti.

Caviae. Non mi pare inutile, poichè la tecnica, come è l'avviso di tutti gli sperimentatori, ha una importanza capitale nella riuscita dell'esperienza sulla demolizione delle capsule surrenali, di dire con qualche particolare il metodo eseguito.

Nelle caviae è molto più difficile l'esportazione della capsula a destra che a sinistra, perciò è da consigliare in primo tempo l'esportazione della capsula di destra. Poichè nella cavia la posizione delle capsule d'ambo i lati è simmetrica, poichè è rarissima (in qualche centinaio per mio conto non ho osservato un caso) la presenza di capsule succenturiate, poichè l'arco costale si spinge relativamente in basso, per l'ablazione è da consigliare la via lombare. Una incisione lungo il margine esterno della massa muscolare lombosacrale, che dall'altezza della penultima costa scende in basso 5 centimetri o poco più a seconda della grossezza dell'animale, s'approfonda fino all'aponeurosi; s'incide questa; si affida ad un ajuto la massa muscolare sollevata con un uncino; si scopre l'ultima costa, della quale è utile esportare un piccolo frammento di uno o due centimetri a ridosso dell'articolazione vertebrale. Una incisione dei muscoli profondi scopre il rene; lo si abbassa ed appare la ghiandola suprarenale, che a guisa di elmo ne sovrasta il margine superiore. A destra appare contemporaneamente il fegato che può essere sollevato con spatola opportuna. Delicatamente, con accuratezza si comincia a staccare la capsula dal rene, cercando di affermare il tessuto connettivo circostante senza mai portare l'istrumento direttamente sulla ghiandola. Questa, friabile com'è, e difesa da

sottile capsula, facilmente si rompe: in tal caso riesce sommamente difficile, per non dire impossibile, condurre l'operazione a termine. Quando buona parte della ghiandola è separata dai tessuti circostanti, è molto utile assicurare su di essa un laccio a capi lunghi. È il mezzo migliore per potere poi esercitare delicati stiramenti sull'organo e riescire nell'isolamento completo. Per la larga aderenza sulle pareti della cava, tale isolamento a destra è sommamente difficile e pericoloso: d'altra parte esso è assolutamente necessario, quando si voglia arrivare all'esportazione completa. Isolata la ghiandola per tutto il perimetro maggiore, si può gettare un laccio: annodando con delicatezza si riunisce il resto dei tessuti, che tengono ancora fissa la ghiandola, in un peduncolo: con le forbici si taglia tale artificiale peduncolo e, senza emorragia, si fa cadere la ghiandola. Un accurato esame della sua superficie assicura dell'integrità dell'organo. Una sutura profonda ed una superficiale chiudono la ferita, che guarisce in pochi giorni per prima.

Una condizione molto vantaggiosa è che l'animale sia digiuno. Nonostante queste precauzioni e la pratica, che viene dall'aver compiuto spesso la stessa operazione, alcune volte accade di perdere l'animale senza che vi siano apprezzabili cause: solo ho osservato che la durata dell'operazione influisce notevolmente su tale accidente.

L'esportazione bilaterale delle capsule soprarrenali, praticata in una stessa seduta o a pochi giorni di distanza, non è sopportata dalle cavie: essa invece è sopportata quando decorra un certo tempo tra l'una e l'altra operazione.

Tolta una capsula, com'è noto, l'altra ipertrofizza: tale ipertrofia avviene, come io minutamente ho precisato (23), per una riproduzione di cellule molto attiva. Figure cariocinetiche si osservano già a due giorni di distanza dall'esportazione: il reperto aumenta in modo molto accentuato nei giorni successivi, ed il periodo fra il dodicesimo ed il diciassettesimo giorno rappresenta il periodo più attivo di rigenerazione. Ancora al 90° giorno del resto si sorprendono isolate forme cariocinetiche. Macroscopicamente, com'era noto agli studiosi, vi ha un notevole ingrossamento della ghiandola rimasta. Nell'esportazione di una sola ghiandola, per quanto le mie ricerche siano state insistenti, non mi fu dato di sorprendere cariocinesi nella porzione ghiandolare dell'ipofisi.

Sulle cavie da tempo monoscapsulate si può procedere alla seconda scapsulazione. Veramente gli autori escludono la possibilità di sopravvivenza delle cavie alla biscapsulazione: secondo Brown-

Séquard dopo 9, 13 ore avverrebbe la morte; Abelous e Langlois hanno fissato come termine ventitre ore; secondo il Donetti la vita non si protrarrebbe al di là delle quarantotto ore.

Operando nelle condizioni, che io ho voluto con qualche particolare precisare, ho ottenuto una serie di risultati, alcuni dei quali espongono qui in dettaglio.

1) 15. XI. 902. Esportazione a destra della capsula surrenale a tre cavi robuste del peso di gr. 540, 630, 750. — Gli animali rapidamente guariscono.

30. XI. 902. Guarigione completa - le oscillazioni in peso degli animali sono nella norma.

6. XII. 902. Esportazione alle due prime cavi della capsula surrenale di sinistra - peso gr. 520-600.

6. XII. 902. Gli animali stanno bene: subito dopo l'operazione le cavi mangiano volentieri: — non si notano nè contratture, nè paralisi: gli animali si nutrono, camminano non diversamente che un animale normale.

7. XII. 902. Gli animali stanno ancora bene, pigliano volentieri cibo, movimenti normali, temperatura normale — peso gr. 510-590. Vi è, come si vede, una lieve diminuzione di peso, che non si saprebbe, se mettere in conto di un'oscillazione nei limiti normali o di un vero dimagrimento.

8. XII. 902. Gli animali pigliano ancora cibo, ma si nota una certa difficoltà di deglutizione: la temperatura è normale: peso gr. 500-575. Il peso del corpo decisamente diminuisce.

9. XII. 902. Gli animali pigliano ancora cibo, ma ad intervalli: il peso del corpo è diminuito a gr. 485-555: il respiro è affannoso: la temperatura segna un lieve rialzo 38.5-38.6.

10. XII. 902. È difficile far mangiare gli animali: uno anzi rifiuta assolutamente il cibo: il respiro è superficiale: temperatura ancora febbrile 38.7-38.9: il peso del corpo è diminuito a 460-520 gr.

11. XII. 902. Al mattino trovo morta una della cavi, l'altra ha una temperatura inferiore alla normale (36.7) — quella pesa gr. 480; questa ha respiro irregolare, superficialissimo, pelo irto: — prima di sera muore anch'essa: — peso gr. 410.

All'autopsia rilevo completa guarigione delle ferite peritoneali: esportazione completa delle due capsule surrenali: polmonite bilaterale in entrambe le cavi: del resto macroscopicamente nulla di notevole.

Ho ripetuto le esperienze sulle cavie più volte, ma non ho ancora saputo difendermi dalla complicante polmonite, e fino ad ora la sesta giornata ha rappresentato il massimo di sopravvivenza delle cavie biscapsulate. Tale sopravvivenza ad ogni modo, non ancora raggiunta da alcuno degli sperimentatori precedenti, mi ha dato modo di mettere in evidenza un fatto, che mi sembra molto notevole e che per quanto so, non è stato fino ad ora rilevato da altri.

Nelle mie precedenti esperienze ho affermato che le mie ricerche in ordine ad ipertrofia nella ghiandola pituitaria m'avevano dato risultato negativo. La ragione di tale reperto negativo è da ricercare nella condizione, che in quelle esperienze era troppo breve il tempo decorrente tra l'esportazione della seconda ghiandola e la morte provocata con iniezioni di tossina nell'animale. Ho già avuto occasione di accennare come Brown-Séquard abbia supposto la possibilità di eventuali organi compensatori e come a Boinet sia parso di rilevare macroscopicamente nei ratti biscapsulati una ipertrofia del corpo pituitario, della tiroide e della milza. Ancora ho accennato alla supposizione del Vassale e dello Zanfognini che si debba alla presenza di capsule surrenali accessorie, midollari, sparse nella zona del simpatico addominale, residui del corpo parasimpatico di Zuckerkandl, la sopravvivenza degli animali alla ablazione della porzione midollare delle due capsule. Questi sono i soli accenni ipotetici ad eventuali compensi per le capsule soprarenali, che si trovano nella letteratura.

Il reperto a cui ho alluso, nuovo, e del quale si deve tener conto nell'interpretazione dei fatti, che seguono la biscapsulazione, e della funzione della ghiandola surrenale, è di avere verificato nella porzione ghiandolare dell'ipofisi numerose figure cariocinetiche. Queste cominciano appena ad apparire al terzo giorno dalla biscapsulazione, crescono notevolmente nei giorni successivi.

Che l'ipofisi, e più precisamente la porzione ghiandolare di essa possa avere analogie funzionali e per taluni anche anatomiche con altri organi (tiroide) è stato clinicamente e sperimentalmente sostenuto da molti; nessuno ha verificato il fatto, che io ho potuto illustrare. Che il fatto stesso non sia in rapporto con complicazioni, lo dimostra il reperto positivo anche negli animali prima che si inizi l'alterazione polmonare.

Per quanto io abbia tentato, fino ad ora non sono riuscito ad evitare il processo polmonare, che uccide le cavie biscapsulate: si può supporre si tratti di una polmonite *ab ingestis* data anche la

difficoltà di masticazione e di deglutizione negli animali biscapsulati (il fatto è sperimentalmente già noto). Forse un sistema di alimentazione artificiale, come io ho ideato con esito tanto brillante nella vagotomia bilaterale nei cani, potrebbe condurre — e in proposito ho avviato anche esperienze — a buoni risultati.

Conigli. — L'ablazione delle capsule surrenali nel coniglio offre anche maggiori difficoltà che l'esportazione nella cavia e ciò non tanto per l'atto operativo in sè, che si presenta abbastanza ovvio, quanto per la frequenza grande di soprarenali accessorie e per la estrema frequenza di affezioni nei conigli (psorospermiasi, cisticerchi).

La tecnica da seguire sul coniglio secondo la mia esperienza è diversa da quella sulla cavia, specialmente per la diversa ubicazione delle surrenali. Come è noto, nel coniglio il rene destro è quello più avvicinato alla linea mediana e la capsula surrenale sta al di dietro dei vasi renali tra il rene ed il fascio vascolare (cava, aorta); a sinistra invece il rene è più lontano dalla linea mediana; la capsula sta in un piano meno profondo, anzi alle volte è al davanti della arteria renale. Data questa topografia, è molto meglio scegliere come via di esportazione della ghiandola surrenale di sinistra la laparotomia anteriore mediana, per la destra la via dorso-lombare. È ovvio notare che un digiuno di 24 ore agevola la ricerca e l'esportazione della capsula. Ad ogni altro metodo per l'esportazione io do la preferenza alla allacciatura: scollato un polo della ghiandola, faccio scorrere il laccio al di là del polo opposto e taglio colle forbici il peduncolo artificialmente fatto. L'esame accurato della periferia dell'organo assicura della completa ablazione. L'esportazione della surrenale sinistra mediante laparotomia offre il vantaggio di esaminare direttamente la cavità peritoneale e gli organi contenuti: è inutile proseguire nell'operazione, quando si voglia eseguire la biscapsulazione, allorchè esistono o cisticerchi o psorospermiasi, o fatti di peritonite cronica. Gli animali senza eccezione — almeno per mia esperienza — muojono rapidamente in seguito alla seconda scapsulazione.

Fra le molte do come esempio le seguenti esperienze:

1) Coniglio peso gr. 2,200.

22. XI — è operato felicemente, con laparotomia mediana a sinistra di esportazione completa della ghiandola — l'animale si rimette subito.

23. XI. — peso gr. 1,900.

24. XI — peso gr. 1,850.

25. — peso gr. 1,900. — 27. peso gr. 1,900 — 1. XII peso gr. 2000.

5. XII — operato felicemente a destra per la via dorso-lombare peso gr. 2,100.

6. XII. — il coniglio sta bene — nessuna paralisi, non contratture — peso gr. 2,000.

7. XII — continua a star bene — mangia e cammina bene — peso gr. 1,980.

11. XII — fino a ieri sera è stato bene — lo trovo morto il mattino. — peso gr. 1,950.

All'autopsia nessuna traccia di ghiandola surrenale nè a destra nè a sinistra. Una fina dilacerazione lungo tutta la porzione addominale della cava, dell'aorta, dei vasi renali persuade dell'assenza completa di residui di ghiandola o di ghiandole accessorie. Due estese emorragie, una nella regione della nuca e una alla regione lombare danno la ragione della morte. Nulla di notevole negli altri organi eccettuato il reperto, di cui dirò più avanti.

Questo coniglio ha sopravvissuto alla biscapsulazione totale cinque giorni e morì per causa traumatica.

Il coniglio mi ha servito per tracciati di polso e di respiro presi col pansfigmografo di Brondgeest. Dirò subito come non sia possibile distinguere un gruppo di curve ricavate da un coniglio normale ed un gruppo di curve ricavate da un coniglio monoscapsulato. Dico gruppo di diagrammi perchè anche normalmente esistono differenze fra i tracciati per frequenza, per altezza, per proporzioni, per regolarità nelle curve.

Forse nei conigli biscapsulati si nota una maggior frequenza del polso ed una minore altezza delle curve: alcune volte esiste un marcato dicrotismo: ma non sono fatti costanti e male si potrebbe giudicare se siano veramente imputabili alla mancanza delle capsule. La sera dell'11 il coniglio aveva dato un diagramma di polso, che io non saprei distinguere da un diagramma di coniglio normale.

Sulla pressione sanguigna non ho istituite esperienze.

2) Coniglio - peso gr. 1300.

21. XI. Esportazione della capsula di sinistra con laparotomia. La ghiandola si rompe: tento di riprendere il moncone rimasto ma non riesco: allora cerco di distruggere col ferro rovente il residuo della ghiandola.

22. XI. Il coniglio sta bene, mangia, cammina - pesa gr. 1270.

23. XI. Continua a stare bene - peso gr. 1260.

26. XI. Continua a stare bene - peso gr. 1270.

30. XI. Sta bene - peso gr. 1310.

4. XII. Esportazione dal lato dorso-lombare della capsula di destra - l'operazione riesce perfettamente e l'esportazione è completa.

5. XII. Il coniglio sta bene - peso gr. 1300.

10. XII. Non paralisi, non contratture, il coniglio mangia - peso gr. 1290.

17. XII. Laparotomia esplorativa specie allo scopo di esportare l'eventuale traccia di ghiandola rimasta a sinistra. Ma, fatta la laparotomia, non riesco a vedere nulla all'infuori di adipe nel posto già occupato dalla ghiandola. Richiudo il cavo addominale.

24. XII. Il coniglio sta bene - peso gr. 1270.

Il coniglio continua a stare bene: cresce di peso notevolmente ed il 4. 3. 903 è ucciso - peso gr. 1418.

All'autopsia nulla a destra: l'esportazione della capsula è completa. A sinistra frammisto ad adipe al di dietro della cava noto un piccolo corpicciuolo che esamino: l'esame di questo corpicciuolo mi dimostra trattarsi di ghiandola linfatica. Anche questo coniglio ha servito per una serie di curve grafiche di polso e di respiro: ma non ho saputo ravvisare differenze tali da contraddistinguere queste curve da altre prese da conigli normali o da conigli completamente biscapsulati. I diagrammi sono ottenuti col pansfigmografo di Brondgeest adagiando gli animali su un apparecchio. L'animale non è legato, ma è tenuto immobile coll'ajuto di uno o due assistenti tentando di ipnotizzarlo, ed aspettando i momenti di maggiore tranquillità.

3) Due conigli del peso rispettivo di gr. 1900-2200.

13. x. Conigli operati bene a sinistra ma affetti entrambi da cisticerchi (*cysticercus pisiformis*).

14. x. I conigli stanno bene, nessuna alterazione motoria - peso gr. 1750-2100. Continuano così oscillando in peso fino a 2000, 2100 fino al:

21. x. Operati a destra: su uno dei conigli l'operazione riesce molto lesta e completa: sull'altro le adherenze della capsula soprattutto colla cava rendono difficile l'operazione: ad ogni modo riesco ugualmente nell'esportazione completa.

22. x. I conigli rifiutano il cibo: stanno accovacciati - peso gr. 1650-1730.

23. x. Continua il peggioramento ed uno dei conigli, precisamente quello nel quale l'operazione fu laboriosa, muore.

24. x. Muore l'altro coniglio.

L'autopsia nei due conigli, oltre confermare la presenza nel cavo

peritoneale di numerosi cisticerchi, dimostra processo avanzato di psorospermiasi, degenerazione grassa del fegato. Le due capsule sono in entrambi esportate completamente: non esistono succenturiate.

4) Coniglio peso gr. 1920.

23. XI. Laparotomia ed esportazione completa della capsula di sinistra: pare durante l'atto operativo vi sia una succenturiata e si esporta il tessuto tutto attorno per largo tratto.

24. XI. Il coniglio sta bene, nessuna alterazione motoria, prende volentieri cibo - peso gr. 1850.

25. XI. Continua a stare bene, movimenti normali - peso gr. 1830.

26. XI. Come ieri e in tali condizioni il coniglio continua fino al giorno:

11. XII. È operato di esportazione completa della capsula di destra.

12. XII. Il coniglio non offre nulla di notevole: nessun fatto anormale nei movimenti - peso gr. 1890: solo diminuisce un po' di peso.

15. XII. La diminuzione nel peso continua - gr. 1865.

19. XII. Benchè il coniglio non offra alcuna alterazione nei movimenti, dimagra, ma è sempre vispo - peso gr. 1775.

28. 2. 903. Il coniglio ha continuato bene, il peso è aumentato ed ha superato il primitivo. Partorisce 4 coniglietti vispi.

3. 3. 903. Peso gr. 2273, allatta i piccoli.

5. 3. 903. È ucciso. L'autopsia accurata con dilacerazione completa e paziente lungo tutta la cava, l'aorta, i vasi renali, nel mesenterio, non lascia dubbio sull'assenza completa e di tracce di ghiandola e di ghiandole succenturiate. I lacci si vedono molto bene, senza alcuna reazione all'intorno.

Del resto macroscopicamente nulla di notevole.

Anche questo coniglio ha servito per tracciati di polso e di respiro. Sistematically, insistenti prima della monoscapsulazione, dopo di essa e dopo la biscapsulazione: anche da questi tracciati come dai precedenti non mi pare si possa trarre conclusione di sorta. Il polso appare più piccolo e frequente dopo la biscapsulazione: ma l'alterazione è transitoria, per cui sarebbe poco logico attribuire tale fatto transitorio senz'altro alla mancanza di capsule piuttosto che al trauma operatorio: per quanto rapida e bene condotta l'operazione è sempre una laparotomia.

La sopravvivenza del coniglio dunque è possibile per parecchi giorni e per mesi. Di più: una causa che per le ricerche del Vassale vale a determinare l'insorgenza di una insufficienza funzionale

esistente allo stato di latenza, qui non avrebbe per nulla influito: accenno alla gravidanza ed all'iniziato allattamento. La coniglia fu grvida, felicemente partorì e cominciò ad allattare senza manifestare alcuni di quei sintomi, che si vogliono caratterizzanti la mancanza delle capsule surrenali.

In rapporto a questa sopravvivenza io mi limito a rilevare il fatto che, per ripetersi nel coniglio, acquista anche maggiore valore: il fatto cioè della presenza di figure cariocinetiche nella porzione ghiandolare dell'ipofisi, indici di ipertrofia compensatoria. Già dopo il terzo giorno dalla biscapsulazione si possono mettere in evidenza cariocinesi nella porzione ghiandolare. Tale fatto nuovo può essere messo in evidenza con molta facilità. Mi pare non inutile rilevare che tale movimento di riproduzione cellulare colpisce l'una e l'altra categoria di cellule, che sogliono essere distinte nella porzione ghiandolare dell'ipofisi.

Gatti. — Anche sul gatto ho istituite esperienze di biscapsulazione.

Pure in questo animale io credo utile esportare la capsula mediante la laparotomia, soprattutto per assicurarmi nella seconda operazione dell'esportazione completa della prima capsula.

L'esportazione bilaterale in un tempo conduce a morte rapida l'animale. L'esportazione a distanza, e meglio ancora se frazionata, permette la sopravvivenza degli animali. Fino ad ora le mie esperienze sui gatti sono limitate: quelle, delle quali posso dare conto sono quattro.

Se al gatto si esportano in una sola seduta le due capsule, l'animale muore in seconda giornata.

Ad un gatto il 21. 1. 903 ho esportata la capsula di sinistra. Rapidamente guarì dal trauma operativo. L'animale mangia molto voracemente: però è molto magro. Ad ogni modo non diminuisce di peso. Il 19. 11. fu operato di esportazione della capsula di destra. Nei primi 4 giorni dall'operazione sta bene: continua a mangiare: nessuna alterazione motoria: cammina, salta come un gatto normale. Alla fine del 4° giorno si nota un acceleramento nel respiro. Al sesto giorno, aggravandosi la dispnea, l'animale morì.

L'autopsia, mentre mi assicura dell'assenza completa di ogni traccia di ghiandola dall'uno e dall'altro lato, mi permette di determinare molto esattamente la causa della morte. Una polmonite bilaterale verminosa uccise l'animale.

Un altro gatto biscapsulato completamente a distanza morì in ottava giornata dalla seconda operazione per pleurite doppia purulenta.

Pei gatti fino ad ora nulla posso dire riguardo al compenso da parte dell'ipofisi.

Un altro gatto subì la biscapsulazione in tre tempi.

Il 14. II. 903 fu scapsulato per via lombare a sinistra e guarì rapidamente senza manifestazioni morbose nè locali, nè generali. Il 24. II. ancora per via lombare esporto buona parte della capsula di destra lasciando una piccola frazione di ghiandola. Anche da questa seconda operazione l'animale si rimette in modo lesto e completo. Il 4. III. 902 per via laparotomica esporto il resto della capsula destra: però l'enorme volume del fegato mi impedisce di mettere il laccio al di là del polo ghiandolare: devo completare la distruzione del piccolissimo frammento rimasto col ferro rovente. Già il giorno dopo l'animale si rimette a mangiare e continua poi a stare bene. Il 25. III una nuova laparotomia anteriore mi permette di constatare l'assenza dell'una e dell'altra ghiandola: anche a destra su un fondo connettivo si vede il laccio in sito senza alcuna traccia di ghiandola: non segno di reazione infiammatoria nè dall'una nè dall'altra parte. Cerco di dilacerare all'intorno il connettivo fino sul rene ma non si vede che adipe.

Qui la sopravvivenza sarebbe di 22 giorni, nè vi sono accenni a manifestazioni morbose; l'andamento dell'operazione, le condizioni postoperatorie lasciano sperare che l'animale guarirà anche da questa quarta operazione.

Cani. Fino ad ora le mie esperienze sui cani sono, si può dire, appena iniziate.

Ad un piccolo cane giovane il 4. II. esporto per laparotomia mediana anteriore la capsula surrenale di destra: l'operazione è un po' laboriosa per la difficoltà di scoprire interamente la ghiandola, dato l'enorme volume del fegato ed il molto adipe. Ad ogni modo si riesce bene allo scopo. L'animale sta accovacciato senza mangiare due giorni, poi si rimette. Il 10. III. 903 per via dorso-lombare esporto con molta rapidità ed in modo completo la ghiandola surrenale di sinistra. Si può dire che l'animale non si risente quasi dell'operazione, se si toglie il rifiuto al cibo nella giornata, causa il cloroformio. Il 25. III faccio una laparotomia anteriore esplorativa. Se mi è facile ritrovare il laccio, indice dell'esportazione a sinistra, e rilevare l'enorme volume del rene, $\frac{1}{3}$ od $\frac{1}{2}$ più grosso della norma, a destra, per le aderenze del fegato al rene ridotto assai di volume, di colore oscuro, non m'è possibile compiere l'operazione: tanto più che al di sopra del rene vi è un tessuto compatto

cicatriziale ipèremico. Nell'operazione ho dovuto lacerare largamente il fegato: la cloronarcosi è stata molto prolungata ed irregolare (è stata ad un certo punto necessaria la respirazione artificiale per salvare l'animale). Chiudo la ferita ma con la quasi certezza che l'animale dovrà soccombere. Il giorno dopo l'animale muore. All'autopsia peritonite: a destra nessuna traccia di ghiandola: rene ipertrofico. A sinistra entro il tessuto infiammatorio al di sopra del rene atrofico si ha un piccolo ammasso che ha l'aspetto di tessuto ghiandolare. Solo l'esame microscopico dirà le condizioni di tale tessuto

*
* *

Dopo queste esperienze, specie quelle che si riferiscono alle cavie, conigli, gatti, si affaccia la questione che io ho posto da principio. Sono cioè le capsule surrenali organi indispensabili alla vita? vi sono possibilità di compensazioni anatomiche o funzionali in altri organi? A me pare di poter rispondere che alcuni animali possono sopravvivere anche con grandi lesioni di altri organi (polmonite verminosa nel gatto) al di là dei limiti di tempo assegnati dai diversi autori, come limite massimo di sopravvivenza in seguito all'ablazione di entrambe le capsule surrenali; che altri animali sopravvivono a lungo senza manifestazioni nè acute nè croniche. Tale sopravvivenza però è da mettersi in rapporto con fatti di compensazione, che nel coniglio e nella cavia sono rappresentati dalle cariocinesi numerose nella porzione ghiandolare dell'ipofisi. Dalle mie esperienze non viene negata la possibilità di due distinte funzioni legate alla sostanza corticale e midollare. L'ipotesi del Vassale che altri organi cromaffini sostituiscano eventualmente la soppressione della sostanza midollare resta ancora tale. Soltanto che in ordine a compensazione troviamo positivamente dei fatti in organi, che non sono della categoria degli organi così detti cromaffini. L'eventuale compenso da parte di questi organi è ipotetica: l'ipertrofia compensatoria della porzione ghiandolare dell'ipofisi è un dato di fatto.

Dalle mie esperienze possono essere dedotte le seguenti conclusioni:

1) Non esiste un gruppo di fenomeni acutissimi consecutivi all'ablazione delle capsule surrenali e quindi neanche all'esportazione della sostanza midollare;

2) Cavie, conigli, gatti possono sopravvivere: le prime 5 giorni (muojono di complicante polmonite); gli altri a lungo dopo l'ablazione delle capsule surrenali qualora l'ablazione sia praticata a distanza;

3) Nella cavia e nel coniglio in seguito all'ablazione bilaterale si determinano fatti di compensazione (ipertrofia compensatoria) nella porzione ghiandolare dell'ipofisi.

*Laboratorio di patologia generale ed istologia
diretto dal prof. C. Golgi.*

BIBLIOGRAFIA.

La bibliografia è raccolta con diffusione, se non sempre con molta precisione, nei lavori di Hultgren ed Andersson, di Oppenheim qui non riferisco che le indicazioni dei lavori citati nella memoria.

- (1) ADDISON, *On the constitutional and local effects of diseases of the suprar. bodies.* London, 1855.
- (2) BROWN-SÉQUARD, *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales; Compt. rendus hebdomadaires de l'Académie des sciences*, 1856.
— *Recherches expérimentales sur la physiologie des capsules surrénales*, id., id., pag. 542.
— *Nouvelles recherches sur les capsules surrénales*, id., id., 1857, p. 246.
- (3) PHILIPPEAUX, *Note sur l'extirpation des capsules surrénales chez les rats albinus*, id., id., 1856.
— *Ablation successive des capsules surrénales de la rate et des corps thyroïdes sur des animaux qui survivent à l'opération*, id., id., 1857, p. 396.
- (4) DUBOIS, *Action des extraits des capsules surrénales*, Bull. de la Soc. de biol., 1896.
- (5) SWALE VINCENT, *The effects of subcutaneous injections of extracts of suprarenal capsules.* Journal of Phys., 1897.
- (6) H. et A. CHRISTIANI, *Recherches sur les capsules surrénales*, Journal de phys. et de pathologie générale, 1902, n. 5.
— *Rôle prépondérant de la substance médullaire des capsules surrénales dans la fonction de ces glandes*, Comp. rendus hebdomadaires de la Société de biologie, id., id., n. 21.
— *Histologie pathologique des greffes des capsules surrénales*, id., id., n. 23.
— *De l'insuffisance fonctionnelle des greffes des capsules surrénales*, id., id., 28.
- (7) L. BERNARD et BIGART, *Sur les réactions histologiques générales des surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales*, Compt. rend. hebdomadaires des séances et mem. de la Société de Biologie, 1902, n. 30-34.
- (8) G. VASSALE, *Sugli effetti dello svuotamento delle capsule surrenali.* Bollettino della Società medico-chirurgica di Modena, 1897-98.
G. VASSALE e A. ZANFROGNINI, *Sugli effetti dello svuotamento della sostanza midollare delle capsule surrenali*, Riforma medica, anno XVIII, n. 252.

- (9) A. KOHN, *Chromaffine Zellen; chromaffine Organe, Paraganglien*, Prager med. Woch., 1902, 27.
- (10) G. TIZZONI, *Ueber die Wirkungen der Extirpation der Nebennieren auf Kaninchen*, Ziegler's Beiträge, 1889.
- (11) R. SUPINO, *Sulla fisiopatologia delle capsule surrenali*, Riforma medica 1892, 12 settembre.
- (12) N. DE DOMINICIS, *Ricerche sperimentali sugli effetti della soppressione delle capsule suprarenali*, Gazzetta degli ospedali, 1892.
— *Pourquoi l'extirpation des capsules surrénales amène la mort chez les animaux*, Arch. de phys. norm. et path., 1894.
- (13) E. O. HULTGREN u. O. A. ANDERSSON, *Studien zur Phys. u. Anatomie der Nebennieren*, Leipzig, 1899.
- (14) E. DONETTI, *Les lésions des cellules du système nerveux centrales après l'ablation des capsules surrénales*, Compt. rend. hebd. des séances et. Mém. de la Société de biologie, 1897.
- (15-16) Loc. cit.
- (17) P. GRATIOLET, *Notes sur les effects qui suivent l'ablation des capsules surrénales*, Compt. Rendus heb. des seances de l'Academie des sciences, 1856.
- (18) R. OPPENHEIM, *Les capsules surrénales — Leur fonction antitoxique*, Paris. 1902.
- (19) LUCIBELLI, *Ablazione delle capsule surrenali e infezione*, Gazzetta degli ospedali, n. 117, 1902.
- (20) Loc. cit.
- (21) E. BOINET, *Resultats éloignés de soixantequinze ablations des deux capsules surrénales*, Comp. Rendus heb. des seances et Memoires de la Société de biol., 1895.
- (22) Loc. cit.
- (23) G. MARENGHI, *Nuove osservazioni sull'azione reciproca della tossina e dell'antitossina difterica*, Boll. Società medico-chirurgica di Pavia, 1902.
- (24) M. ALBANESE, *Recherches sur la fonction des capsules surrénales*, Arch. it. de biologie, 1892.
— *La fatica negli animali privi di capsule surrenali*, Rend. r. Acc. dei Lincei, 1892.
- (25) LANGLOIS et CHARRIN, *Du rôle des capsules surrénales dans la résistance à certains infections*, Compt. r. heb. des séances et Mémoires de la Société de biol., 1896.
- (26) R. OPPENHEIM et M. LÖPPEL, *Lésions des capsules dans quelques infections expérimentales aiguës*, Archives de médecine expérimentale, 1901, n. 3.
— *Lésions des capsules surrénales dans quelques maladies infectieuses aiguës*, Compt. rend. heb. des seances et Mem. de la Société de biol. 1901.
— *Insuffisance surrénale chronique expérimentale par injections intracapsulaires des poisons de bacille tuberculeux humaine*, id., 1903, n. 9.

3 2044 107 351 181

M