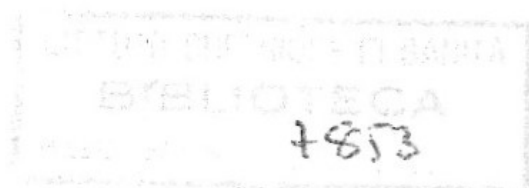
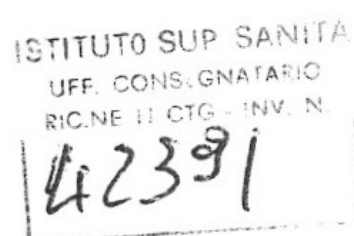


RENDICONTI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

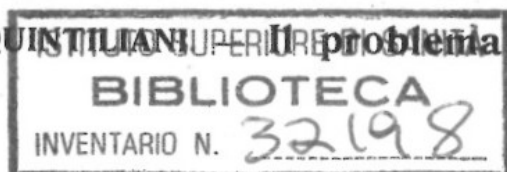


VOLUME XIV



32498

ROMA: FONDAZIONE EMANUELE PATERNÒ
VIALE REGINA MARGHERITA, 299 - ANNO 1951



Riassunto. — Gli AA., attraverso un'analisi critica di lavori esistenti sulla embriologia, anatomia e fisiologia del timo, ritengono che:

1) non sussistono attualmente validi argomenti atti a sostenere che il timo sia una ghiandola a secrezione interna;

2) che il timo sia da annoverare tra gli organi linfoidi.

Riferiscono poi le moderne concezioni sulle funzioni esplicate dal tessuto linfoide, in particolare sotto il controllo combinato dell'ipofisi e della corteccia surrenale.

Résumé. — En partant d'une analyse critique des ouvrages parus traitant de l'embryologie, de l'anatomie et de la physiologie du thymus, les AA. affirment:

1) qu' il n'existe actuellement aucune preuve valide qui permette d'affirmer que le thymus soit une glande à sécrétion interne;

2) que le thymus appartient au nombre des organes lymphoïdes,

Les AA. exposent ensuite les idées modernes sur les fonctions exercées par le tissu lymphoïde, plus particulièrement sous le contrôle de l'hypophyse et du cortex surrénal.

Summary. — The authors, after critical analysis of the existing works on embriology, anatomy and physiology of the thymus, come to the conclusion that:

1) there are at present no such arguments, as to proven, that the thymus is an endocrine gland;

2) that, on the other hand, the thymus appears to be a lymphoid organ.

They report about modern concepts regarding the function of lymphoid tissue, especially under the combined influence of hypophysis and adrenal cortex.

Zusammenfassung. — Auf Grund einer kritischen Sichtung der vorliegenden Arbeiten über Embryologie, Anatomie und Physiologie der Thymusdrüse kommen die Verfasser zum Schlusse dass:

1) zur Zeit keine schlüssigen Beweis dafür vorliegen, dass die Thymus eine Drüse innerer Sekretion sei;

2) dass man die Thymus zum lymphoiden System rechnen müsse.

Die Verfasser berichten sodann über die neueren Auffassungen im Bezug auf den Wirkungsmechanismus des lymphoiden Gewebes, besonders unter dem Einfluss der Hypophyse und der Nebennierenrinde.

Il problema della funzione del timo, nonostante decenni di ricerche è tuttora avvolto da una certa oscurità, lungi dall'aver trovato una esatta definizione. Cercheremo nel presente lavoro di prospettare sinteticamente le acquisizioni e gli interrogativi in merito, nel tentativo di delineare la posizione della moderna fisiologia sperimentale riguardo alla dibattuta questione.

I - CENNI DI EMBRIOLOGIA ED ANATOMIA

Il timo è presente in tutta la serie dei vertebrati; prende origine dall'entoderma delle tasche branchiali, mostrando spiccate differenze di sviluppo tra una classe e l'altra. Nei ciclostomi ⁽¹⁾, rudimentalmente, è rappresentato da cumuli di cellule linfoidi, che si sviluppano da ambo i lati, in rapporto con le tasche branchiali. Tali cumuli si trovano sul contorno dorsale e ventrale delle singole tasche, che sono sette per lato. In quelli ventrali, che topograficamente equivalgono ad abbozzi timici, manca l'infiltrazione linfoide dell'entoderma delle tasche stesse.

Nei pesci in genere, tutte, o quasi tutte, le tasche branchiali sono sede di formazione del timo, con abbozzi numerosi che poi si fondono in un cordone longitudinale, dando origine al cosiddetto timo placoides. (v. il poderoso studio di I. A. HAMMAR sulla morfogenesi del timo nei teleostei) ⁽²⁾. Negli Amnioti si sviluppano abbozzi timici in minor numero, ma da tasche diverse anche in specie della stessa classe, e qualcuno degli abbozzi può anche atrofizzarsi durante lo sviluppo. Negli uccelli vi è di notevole la posizione cervicale del timo, costituito da 14 lobi disposti sette per lato e convenientemente uniti tra loro; vi è anche inversione della posizione reciproca occupata di solito dal timo e da tiroide-paratiroidi, le quali ultime in questo caso sono situate caudalmente all'ultimo dei lobi timici, in posizione quindi nettamente intratoracica.

Nei mammiferi il timo deriva essenzialmente dalla III tasca branchiale. Se ne può formare un abbozzo anche a spese della IV, in tali casi però è il primo che si sviluppa mentre il secondo si atrofizza, tranne alcune eccezioni (marsupiale, gatto). In alcune specie si può avere un contributo accessorio alla formazione di tessuto timico da parte dell'ectoderma del

seno cervicale: ne deriva una parte superficiale dell'organo, contenuta nel collo (marsupiale maiale, cavia), mentre il timo di origine entodermica si trova profondamente nel torace. Recentissime ricerche di C. E. KLAPPER (1946) ⁽³⁾, condotte su embrioni di cavia, confermano i dati surriferiti, escludendo però la presenza di tessuto timico di origine entodermica nella cavità toracica. Il timo della cavia, secondo l'Autore citato, si trova tutto in situazione cervicale sotto i muscoli platisma e sternomaistoidei. La parte di origine ectodermica costituisce soltanto l'estremità superiore del lobulo cefalico.

Nell'uomo il timo di regola si sviluppa esclusivamente dalla III tasca branchiale. La partecipazione della IV tasca alla formazione di esso è, secondo POLITZER e HAMMAR ⁽⁴⁾, una rara eccezione; sembra che sia poi del tutto da escludere che vi contribuisca il seno cervicale con il suo ectoderma. Alquanto diversa è l'interpretazione del NORRIS ⁽⁵⁾ circa il processo morfogenetico del timo umano. Secondo questo autore si verifica una costante partecipazione dell'ectoderma del seno cervicale, le cui cellule vanno dapprima incontro ad una proliferazione, che conduce alla scomparsa del lume del seno, poi migrano, così da coprire quasi completamente l'abbozzo timico di origine entodermica, formando una primitiva corticale. Capillari e tessuto connettivo migrano entro il timo epiteliale quando l'embrione ha raggiunto la lunghezza di circa 24 mm. VAN DYKE ⁽⁶⁾, dal canto suo, afferma, sulla base di numerose osservazioni compiute su feti e neonati umani, che è invece molto frequente la partecipazione della IV tasca branchiale alla genesi del timo.

Nelle specie ove raggiunge il più alto stadio evolutivo, il timo, originatosi dalla III tasca branchiale come un diverticolo a grossa parete, rimane per qualche tempo in connessione con detta tasca per mezzo del corrispondente condotto faringo-branchiale, che ben presto si atrofizza e scompare (nell'uomo, per es., ciò avviene al II mese di vita intrauterina); nel frattempo l'organo si sviluppa in direzione caudale, parallelamente all'asse longitudinale dell'intestino, fino a penetrare con la sua porzione distale più voluminosa nel mediastino, dinanzi alla parte alta del pericardio ⁽⁷⁾.

Dal punto di vista istogenetico si assiste ad un processo di importanza fondamentale: cioè alla precoce disgregazione (nell'uomo il processo inizia già in embrioni di 35 mm.) delle cellule epiteliali fin qui addossate l'una all'altra, che da poliedriche diventano stellate e si dispongono a rete (*cellule del reticolo*), nelle cui maglie compaiono i *timociti*: piccole, numerosissime cellule con i caratteri dei linfociti.

Dal grado della infiltrazione linfocitaria e da quello della moltiplicazione dei suoi elementi, dipende la differenziazione della sostanza del timo in *corticale e midollare*.

A compimento del suo sviluppo il timo dei mammiferi si presenta

come una formazione impari, mediana, situata anteriormente, a ridosso della trachea e dei grossi bronchi, nel mediastino anteriore al di sopra del sacco pericardico, tra i foglietti pleurici mediali, fatta eccezione per alcune specie in cui è completamente cervicale. E' costituito da due lobi circondati in tutta la loro estensione da una capsula connettivale, che invia nell'interno setti, che suddividono l'organo in tanti lobuli. Questi a loro volta sono distinti in lobulini o follicolini da ulteriori setti connettivali, che peraltro rimangono incompleti, in quanto si arrestano molto prima di giungere al centro del lobulo. Il parenchima compreso da tali setti costituisce la corticale del lobulo, la parte centrale la midollare. Nella *corticale* troviamo un reticolo formato da cellule irregolarmente stellate, munite di prolungamenti lamellari o filoformi anastomizzanti fra loro, sì da formare una rete fra le cui maglie si trovano altre cellule, costituite per la massima parte da elementi con caratteri strutturali identici ai linfociti — detti comunemente timociti — in piccola parte da granulociti neutrofili ed eosinofili, da plasma-cellule e cellule granulose basofile. Nella *midollare* il reticolo è più sviluppato, ma più delicato e più lasso, contiene un minor numero di linfociti, mancano le cellule granulose basofile e i plasmacociti. Vi si trovano invece delle tipiche formazioni, detti *corpuscoli timici o di Hassall*, costituite da una sostanza centrale, omogenea, splendente, attorno a cui si dispongono concentricamente cellule piatte, disposte a lamelle concentriche come le tuniche di un bulbo.

La natura e l'origine degli elementi timici sono state oggetto di molte ricerche e discussioni. Per i timociti sono state formulate due opposte teorie: della *trasformazione* e della *immigrazione*. Secondo i sostenitori della prima i timociti deriverebbero direttamente dalle cellule del primitivo abbozzo epiteliale dell'organo [BEARD ⁽⁸⁾ STOHR ⁽⁹⁾, ecc.]; secondo gli altri invece essi immigrerebbero nell'abbozzo epiteliale stesso dal circostante mesenchima, determinando la disgregazione delle cellule epiteliali e lo sviluppo del reticolo [HAMMAR ⁽¹⁰⁾, MAXIMOV ⁽¹¹⁾, ecc.].

Fino a qualche anno or sono era ormai quasi universalmente accettata la teoria della immigrazione. Secondo tale concezione le cellule epiteliali degli abbozzi timici subirebbero una trasformazione paragonabile a quella che subiscono le cellule della polpa dell'organo dello smalto nel dente: la loro massa compatta è dissociata dai linfociti immigranti in seno ad essa, mentre gli elementi epiteliali assumono la forma stellata, emettendo i caratteristici prolungamenti reticolari ⁽¹²⁾. A spese delle cellule del reticolo si costituisce una rete di fibrille reticolari, messe in evidenza nei preparati mediante l'impregnazione argentea ⁽¹³⁾. Secondo COWDRY ⁽¹⁴⁾ questa origine dei timociti costituirebbe una prova che il timo rappresenti una struttura vestigiale senza alcuna funzione specifica: in quanto, come altre strut-

ture dello stesso tipo, è capace di subire la trasformazione linfoide (per es. l'appendice vermiforme).

La teoria della derivazione epiteliale dei timociti ebbe tra i più autorevoli sostenitori JAFFE, GOTTESMAN, DUSTIN, ecc. ⁽¹⁵⁾. Quest'ultimo ne stabilì finanche le modalità in un particolare processo di mitosi diminutiva, al quale andrebbero incontro le cellule del reticolo e che indicò con il nome di « elassosis » ⁽¹⁶⁾. GRÉGOIRE ⁽¹⁷⁾ studiando la rigenerazione nel timo dei ratti involuto per trattamento con raggi X, confermò dapprima (1932) le teorie del DUSTIN, mentre in ricerche successive ⁽¹⁸⁾ modificò sostanzialmente il proprio punto di vista, attribuendo ai timociti un'origine linfoide, e divenne un convinto assertore della simbiosi linfo-epiteliale nel tessuto timico. Secondo questa teoria formulata e sostenuta da JOLLY, da MAXIMOV, da HAMMAR ⁽¹⁹⁾ le possibilità di vivere dei timociti di origine linfoide, sarebbero interamente dipendenti dalla integrità delle cellule del reticolo epiteliale. Uno dei più brillanti contributi sperimentali a sostegno di tale teoria, è quello fornito dalle ricerche di LIEURE e BOUGIN ⁽²⁰⁾ relative alla ricostituzione istologica di tessuto timico innestato sotto cute o nei muscoli di cavie. Secondo le osservazioni di tali AA. dapprima si ha rapida scomparsa dei timociti che si dissolvono, mentre le cellule epiteliali mostrano chiari segni di sofferenza, superati i quali, si constata una evidente penetrazione nell'innesto di linfociti dei tessuti circostanti e dopo tale penetrazione, si assiste al ripopolamento dei timociti mediante una intensa attività mitotica dei linfociti infiltratisi, attività che sembra perciò lecito attribuire all'influenza simbiotica delle cellule del reticolo. Dal canto suo GRÉGOIRE ha dimostrato recentemente ⁽²¹⁾ che la rigenerazione dei timociti nel timo di ratti trattato con raggi X, è nettamente inibita dalla somministrazione di preparati di testosterone. Tale effetto deve attribuirsi, secondo detto autore, al ritardo, provocato dall'ormone, nella restaurazione delle lesioni degenerative nella impalcatura epiteliale della corticale timica. Tali lesioni si renderebbero manifeste attraverso accumulo massivo di cellule cariche di inclusioni lipoidiche costituite da colesterolo o da colesteridi, e da inibizione dell'attività cinetica nelle cellule non degenerate. Nelle stesse condizioni gli elementi linfoidi dei gangli iliaci ai quali affluisce la linfa dalla regione dell'iniezione, non mostrano alterazioni di sorta attribuibili all'influenza dell'ormone, mentre quelli timici dimostrano un'attività incoordinata e nettamente deficitaria, per spiegare la quale, la teoria della simbiosi linfo-epiteliale sembra la più plausibile. Recenti ricerche condotte da MURRAY ⁽²²⁾ su culture in vitro, nelle quali l'A. è riuscito ad isolare il solo tessuto epiteliale timico, e da BAILIFF ⁽²³⁾ esaminando la reazione del timo in ratti inoculati con sostanze colloidali (solfo di Hg colloidale; chlorazol), hanno riportato in valore la teoria della genesi epiteliale dei timociti, dimostrando chiaramente le fasi di una tale

trasformazione. Il tessuto epiteliale dando in tal modo origine sia allo stroma (reticolo) che al parenchima timico (timociti), verrebbe così ad assumere una importanza preponderante nella formazione e nell'attività dell'organo, mentre quella del connettivo, si ridurrebbe al ruolo di una banale compartecipazione senza alcun carattere di specificità.

Anche l'origine dei corpuscoli di Hassall è stato oggetto di infinite discussioni. TOURNEAX ed HERMANN ⁽²⁴⁾ li ritennero formazioni linfoidi; FRIEDLEBEN ⁽²⁵⁾ come follicoli timici in corso di atrofia; HAMMAR ⁽²⁶⁾, che affermò di aver seguito un processo evolutivo passo per passo, sostenne che il corpuscolo si forma da un certo numero di cellule epiteliali: una cellula del reticolo si ipertrofizza, mentre attorno ad essa si dispongono altre cellule epiteliali appiattendosi fino a formare delle lamelle concentriche, più tardi la cellula centrale subisce una degenerazione, adiposa o ialina, assumendo così l'aspetto definitivo. Secondo AFANASSIEW ⁽²⁷⁾ i corpuscoli di HASSALL deriverebbero invece dalla parete endoteliale dei vasi sanguigni: l'endotelio, dapprima semplice, prolifererebbe, si disporrebbe in parecchi strati ed arriverebbe così a poco a poco ad obliterare completamente il vaso. KORTOWICKI ⁽²⁸⁾, studiando l'istogenesi del timo su feti umani da 3 a 9 mesi pervenne ad attribuire ai corpuscoli di Hassall la stessa origine vascolare. DUSTIN ⁽²⁹⁾ anche appoggiò tale teoria e definì i corpuscoli di Hassall come le cicatrici dei vasi oblitterati, dopo che lui stesso e la sua scuola ebbero studiato sistematicamente l'istogenesi di tali formazioni in diverse specie. Da tali studi egli formulò la conclusione che i corpuscoli di Hassall sono di natura mesodermica e per lo più vascolare.

Attualmente un tale punto di vista è stato quasi universalmente abbandonato e si è affermata la tesi della derivazione epiteliale dei C. di H., la cui origine, secondo una teoria molto suggestiva ma, a nostro avviso, anche molto aderente alla realtà dei fatti, sarebbe l'effetto della cheratinizzazione di cellule epidermiche attivamente crescenti in assenza di superficie libera. KENT ⁽³⁰⁾ infatti ha dimostrato la formazione di corpuscoli concentrici, simili ai C. di H., nei nidi di epidermide meccanicamente invaginati, escludendo categoricamente l'origine vascolare, in quanto dai capillari sanguigni presenti negli impianti da lui effettuati, non ha visto mai originarsi strutture somiglianti ai C. di H. e ha concluso negando a questi ultimi ogni significato teleologico. STEINER ⁽³¹⁾ introducendo nel timo di cavia cilindretti di una sostanza cancerogena, il metil-colantrene, vide che, dopo il riassorbimento di questi, lo spazio ove esso si trovava veniva occupato da un epitelio squamoso stratificato, la cui origine, studiata attraverso sezioni seriali, fu chiaramente riferibile ai C. di H. Le nuove cellule appartenevano al tipo epiteliale squamoso stratificato, come poteva dedursi dalla loro forma, dai ponti intercellulari e dalla formazione di sostanza

cheratoialina. Tra gli innumerevoli contributi sperimentali a sostegno di questa concezione come i più dimostrativi citiamo ancora, le ricerche di GILLERS (1944) ⁽³²⁾ sull'istochimica comparata dei C. di H. e dell'epidermide, le quali hanno messo in evidenza strettissime analogie; e quelli più completi di LUDEWIG (1947) ⁽³³⁾ che con metodi di colorazione elettiva, con l'esame al microscopio di polarizzazione e con lo studio sulla sensibilità enzimatica, ha concluso che i C. di H. presentano tutti i caratteri di un epitelio squamoso cheratinizzante.

Riguardo alla irrorazione del timo, ci limitiamo a precisare che non presenta alcuna rassomiglianza con quella delle altre ghiandole a secrezione interna: sia per mancanza di sinusoidi, sia per le particolari modalità di distribuzione dei vasi al livello della corticale e della midollare. Invece il confronto della irrorazione timica con quella delle formazioni linfoidi, ha dimostrato qualche analogia tra le modalità di distribuzione dei vasi ai lobuli timici ed ai follicoli linfatici con centro germinativo ben sviluppato. Infatti tanto nella midollare timica che nel centro germinativo del follicolo linfoide, è caratteristica una minore densità vascolare [TONDO 1941 ⁽³⁴⁾].

E' noto infine come con la maturazione sessuale dell'organismo, il timo subisca una trasformazione regressiva chiamata *involuzione fisiologica*, la quale porta all'invasione connettivo-adiposa dell'organo, che ne distrugge a poco a poco gli elementi propri sostituendoli.

Molto interessante e realista ci sembra l'interpretazione di KINGSBURY ⁽³⁵⁾ circa il complesso dei fatti che portano alla genesi del timo. Egli afferma che tale organo rappresenta fundamentalmente la espressione di un epitelio che ha perduto il suo valore di superficie mantenendo per altro la sua possibilità di accrescimento ed anche il suo potere di differenziazione, che viene tipicamente espresso con un certo grado di cheratinizzazione. Pertanto mentre in una superficie epiteliale la differenziazione procede dal profondo — a contatto con il tessuto connettivo — verso la superficie libera, nel lobulo timico l'accrescimento differenziale diviene centripeto, con conglomerati cellulari più evoluti formati centralmente, come espressione di un accrescimento differenziale in uno spazio confinato. I corpuscoli timici sarebbero così simili nella struttura alle perle epiteliali di un epitelioma cheratinizzante. A conferma di questa interpretazione starebbe il fatto che nel timo dei teleostei, in cui è conservato il valore di superficie dell'epitelio (timo placoides), mancano i corpuscoli timici. D'altro canto formazioni essenzialmente identiche si possono trovare in qualunque inclusione di un epitelio cheratinizzante entro il tessuto connettivo, sia quando tale inclusione si verifichi naturalmente — come nelle formazioni del palato molle — sia quando venga sperimentalmente determinata.

Dall'esame dei dati anatomici ed embriologici ci sembra alquanto

problematico poter concludere che il timo sia una ghiandola endocrina, se tale è, certamente la sua struttura è alquanto dissimile da quella di altre ghiandole del corpo. In esso come ben si esprime Kingsbury, è rappresentata da una atipica mescolanza di due tessuti ordinariamente distinti, benchè strettamente correlati: il tessuto epiteliale e il tessuto connettivo. Questo autore ha condotto una critica serrata alla concezione del timo come ghiandola a secrezione interna. « Talora si è visto — egli dice — che una ghiandola epiteliale esocrina nella vita fetale, perda il suo condotto escretore, divenendo perciò endocrina (per esp. ipofisi anteriore, tiroide). Si è voluto attribuire anche al timo una tale origine, e ciò è da negare recisamente. Non vi è migrazione nell'abbozzo timico primitivo e la corda timica non è un dotto che scompare, anzi in alcuni casi può subire essa stessa la trasformazione in timo ». E' questo della variabilità dell'origine un altro argomento a sfavore dell'essenza ghiandolare del timo. La variabilità di origine è accompagnata anche da una variabilità strutturale non solo tra ordine ed ordine, ma anche tra specie e specie. In considerazione di ciò l'istologo JOLLY (³⁶) ritenne il tipico timo dei vertebrati superiori come lo stadio più evoluto di quelle strutture che egli chiamò « organi linfo-epiteliali », e che così classificava in ordine ascendente di complessità: placche del Peyer, tonsille, organi linfoidi esofagei degli uccelli, follicoli della bursa Fabricii degli uccelli da preda, papille linfoidi delle ghiandole anali, timo placoidi dei pesci, bursa Fabricii degli altri uccelli, timo dei vertebrati. Nei primi termini della serie il componente epiteliale mantiene il suo valore di superficie, negli ultimi — come nel timo — questo è perduto. Si potrebbero infine includere in tale lista i tumori linfoepiteliali.

Crediamo sia opportuno chiudere questa breve rassegna con due considerazioni sempre di KINGSBURY (³⁵): « usualmente il disegno strutturale implica o suggerisce una funzione, ma non sempre. Si potrebbe citare più di un esempio di una struttura definitiva chiaramente priva di una funzione specifica. D'altra parte non risulta necessariamente che l'esistenza di una determinata funzione trovi sempre riscontro in particolare disegno strutturale ».

II - FISILOGIA DEL TIMO

1) — CONSIDERAZIONI GENERALI.

Il timo secondo una concezione classica, è stato annoverato tra le ghiandole a secrezione interna. Per quanto strutturalmente non ne presenti i caratteri morfologici, tuttavia dal punto di vista fisiologico numerosi fatti sperimentali orientarono i primi ricercatori verso l'interpretazione endocrina. Soprattutto certe indiscutibili relazioni con le gonadi e i surreni hanno costituito la base più sicura per una tale concezione.

Tra i caratteri funzionali più direttamente apprezzabili, sono da annoverarsi la transitorietà dell'organo e la sua sensibilità ad una grande varietà di condizioni: alimentazione, malattie, somministrazione di farmaci ecc. Il timo, che nella serie dei vertebrati presenta un tipo di evoluzione molto simile in ogni specie, dopo aver raggiunto il massimo di sviluppo all'epoca della maturità sessuale, presenta come abbiamo già detto, una graduale involuzione che viene correntemente indicata come « involuzione fisiologica ». Accanto a questa, è stata descritta una *involuzione accidentale* che si manifesta in seguito a carenze alimentari totali o parziali, a superlavoro, a malattie infettive, a intossicazioni, oppure a somministrazioni di alcuni principii ormonali. HAMMAR ⁽³⁷⁾, che ha studiato accuratamente il quadro istologico della involuzione accidentale, ha trovato che si ha una diminuzione più o meno marcata dei linfociti, con infiltrazione adiposa delle cellule del reticolo e caratteristici mutamenti della quantità e della grandezza dei C. di H. nella midollare. Dall'esame dei reperti istopatologici di oltre 1000 timi di soggetti umani, morti per cause diverse, egli ha descritto l'involuzione accidentale come un fenomeno a decorso acuto caratterizzato da emigrazione dei linfociti dalla corteccia, con infiltrazione adiposa delle cellule del reticolo, mentre i C. di H. presentano due diverse caratteristiche: il tipo da inanizione in cui essi si riducono fin dall'inizio e che si ritrovano nello stato di fame, nella t.b.c. cronica e in tutte le malattie cachettizzanti; e il tipo da infezione nel quale fin dall'inizio i corpuscoli aumentano di numero e di volume, caratteristico delle malattie infettive acute. Da queste osservazioni HAMMAR trasse la conclusione che il timo eserciti un'azione protettiva di fronte alle sostanze tossiche e che i C. di H. siano appunto l'espressione anatomica di tale funzione disintossicante. Di qui ha preso origine poi la concezione, sostenuta da HAMMAR stesso, dell'intervento timico nei fenomeni immunitari. E' stato studiato infatti dallo stesso autore ⁽³⁸⁾ il titolo degli anticorpi circolanti in conigli sani e timectomizzati, immunizzati contro il bac. paratyphosus, trovando una piccola, ma statisticamente certa, diminuzione del titolo negli animali operati.

Più recentemente SELYE ⁽³⁹⁾ ha affermato che l'involuzione accidentale timica è tra i fenomeni caratteristici del II stadio — o di « reazione d'allarme » — di una sindrome da lui denominata « sindrome generale di adattamento » (G. A. S.) che si manifesta tutte le volte che viene inflitta all'organismo una grave condizione di disagio. La G.A.S. può essere provocata dal freddo, da accidenti traumatici, da surmenage, da infezioni, da intossicazioni. E' caratterizzata da rapida dissoluzione dei linfociti nelle formazioni linfoidi e nel timo, infiltrazione edematosa in questo e nei connettivi, formazioni di essudati intraperitoneali e intrapleurici, caduta della temperatura corporea, ulcerazioni del tratto intestinale, alterazione delle

ghiandole surrenali. Nel timo oltre alla perdita dei linfociti le cellule del reticolo mostrano dapprima segni di iperplasia assumendo aspetto epiteliale, poi formano cordoni irregolari, tubuli ed anche cisti ripiene di un colloide eosinofilo, e finiscono spesso con dar luogo a tipici C. di H. Di grande interesse è l'osservazione che la surrenectomia, mentre lascia immutati gli altri sintomi, abolisce le manifestazioni a carico del timo e del tessuto linfoide. Si è ammesso così che tali manifestazioni siano secondarie all'azione surreno-ipofisaria, ed è stato anche accertato poi che tutte le condizioni le quali provocano l'involuzione accidentale del timo sono dei così detti « stimoli aspecifici », o « stress » che eccitano la secrezione dell'ipofisi e della corticale surrenale (⁴⁰). Vedremo meglio in seguito quali siano i rapporti tra queste ghiandole e il timo. A proposito di quanto abbiamo detto fin qui, crediamo soltanto opportuno precisare fin da ora che l'ipotesi di un intervento del timo nei processi di immunizzazione è stata oggi dimostrata pienamente attendibile in seguito alle ricerche che hanno indicato tale organo come una delle sedi in cui avviene la sintesi delle globuline.

E' stato dimostrato che anche l'inanizione rientra nel novero dei cosiddetti « stimoli aspecifici » dell'attività surreno-ipofisaria, in tal modo è possibile spiegare l'involuzione timica che si riscontra nel digiuno (²²⁰), anzi vedremo poi quale interpretazione finalistica si debba attribuire, secondo numerosi ed autorevoli pareri, ad un tale processo involutivo. Nei riguardi dei singoli fattori alimentari, sono state riportate numerose ricerche circa pretesi rapporti del timo con le vitamine. Per la massima parte ci sembra che la reazione timica nella carenza dei fattori studiati possa fondatamente ritenersi plausibile nel quadro di una involuzione accidentale in rapporto ad un grave stato di sofferenza dell'organismo, e più specificatamente ad una grave alterazione del metabolismo organico.

ASHER e la sua scuola (⁴¹) affermarono che un estratto timico da loro preparato, e chiamato « timocrescina », mostra una efficacia terapeutica sul rachitismo sperimentale del ratto. Tali osservazioni mancano però — come vedremo — di un'adeguata conferma. HIROTA (⁴²) riferì che nelle cavie timectomizzate, la carenza di Vitamina D si manifesta con maggiore rapidità e con sintomi più gravi, mentre la stessa carenza provocava negli animali normali una modica atrofia timica. Il timo d'altra parte fu rinvenuto atrofico anche in carenza di vit. A, di vit. B₁, di vit. C, (⁴³) nonchè di riboflavina, di acido pantotenico e di piridossina (⁴⁴); non ci sembra quindi che si possa parlare di un rapporto specifico di tale organo con l'una o l'altra di queste vitamine sulla sola base di questi reperti. Generalmente infatti, l'atrofia timica era parallela alla perdita di peso corporeo.

HAMMAR da parte sua asserì che il timo è legato al metabolismo dell'acido ascorbico e della tiamina (⁴⁵). La presenza di Vit. C., dimostrata chimicamente ed istologicamente nelle cellule epiteliali del timo (⁴⁶), indusse l'HAMMAR ad asserire quanto sopra. Quanto alla tiamina, lo stesso A. la ritenne presente nei timociti, in quanto l'azione stimolante la crescita dei girini di rana, posseduta dal tessuto timico, era esercitata in egual misura dal tessuto muscolare e dal lievito di birra entrambi ricchi di vit. B₁, e tale azione scompariva quando si sottoponevano i materiali suddetti a processi inattivanti la B₁ stessa. Nessuna conferma è stata fornita per l'ipotesi di HAMMAR.

HIROTA (⁴⁷) ha affermato che nelle cavie timectomizzate la carenza di vit. C decorreva con maggiore gravità e DE CANDIA e PELOSIO (⁴⁸) hanno osservato, negli stessi animali, che la somministrazione di estratti timici ritardava la comparsa delle manifestazioni scorbutiche, che decorrevano poi però alquanto più gravemente. Mentre negli animali non trattati con estratti timici l'emopoiesi diveniva del tipo embrionale e comparivano i segni di una anormale attività del S. R. E., negli animali trattati, l'emopoiesi e l'attività del S. R. E. rimanevano nei limiti della norma, vi era anche in questi ultimi una maggiore resistenza alle infezioni esterne. Non ci sembra però che tali referti indichino una specificità di rapporti, potendo in fondo attribuirsi i risultati ottenuti alla vit. C presente negli estratti timici.

Concordemente sostenuta dagli AA. che si sono occupati dell'argomento è stata invece l'esistenza di un rapporto del timo con la colina, anche se non ci risulta che sia stato ancora chiarito definitivamente il meccanismo con il quale tale rapporto si attua. La somministrazione ai ratti di diete carenti in colina provoca una rapida ed imponente atrofia timica (⁴⁹). Con una dieta massimamente priva di tale sostanza CHRISTENSEN e GRIFFTH (⁵⁰) ottennero in soli 10 giorni una riduzione del peso del timo al 31% del peso normale. La successiva somministrazione di colina provocava una rigenerazione pressochè proporzionale alla quantità di colina somministrata. L'involutione era caratterizzata da estrema perdita dei linfociti, da degenerazione e differenziazione delle cellule epiteliali, che nella zona centrale dell'organo si dispongono in ammassi formanti successivamente nuovi C. di H. L'intensità del processo degenerativo e la rapida e completa possibilità di riparazione ha indotto gli autori a ritenere la colina come il fattore richiesto dagli animali per il mantenimento del timo. Il dosaggio della colina e della beatina effettuato da ACHERMANN e WORMUTH (⁵¹) nel tessuto timico di vitello ha messo in evidenza un alto contenuto in queste sostanze. Ci sembra che le alterazioni timiche in carenza di colina ricordino in modo quanto mai suggestivo quelle caratteristiche dell'involutione accidentale. Queste, come vedremo più avanti sono l'espressione anatomica di

una grave alterazione metabolica, particolarmente riguardante il metabolismo azotato. Richiamandoci alle attuali conoscenze sulla funzione della colina, quale donatrice di gruppi metilici, nei processi del metabolismo intermedio, noi pensiamo che sia possibile interpretare il meccanismo del preteso rapporto tra questa sostanza e il timo nell'ambito dell'involutione accidentale. Un quadro istologico simile è stato del resto riscontrato anche in carenza di vit. B₆, in concomitanza ad una netta diminuzione del potere di immunizzazione negli animali carenti.

Abbiamo già fatto cenno al ruolo del tessuto linfoide nella sintesi delle proteine e precipuamente delle globuline sieriche, decisamente dimostrative ci sembrano perciò le ricerche di AXELROD e coll. ⁽⁵²⁾ i quali studiando il potere immunizzante nei ratti sottoposti a carenza di vari fattori del complesso B hanno trovato una diminuzione nella formazione delle emoagglutinine anti-uomo molto marcata nella carenza di piridossina e di ac. pantotenico, minore, ma pur sempre evidente, in carenza di riboflavina, di tiamina e di biotina. A seconda dei vari fattori e della loro diversa azione biologica si avrà un diverso meccanismo di ingranaggio dell'alterato metabolismo carenziale con quello del tessuto linfoide, ma ci sembra che nel complesso si tratti dei molteplici aspetti di un rapporto aspecifico che può essere interpretato alla luce delle moderne acquisizioni sulle funzioni del tessuto linfoide stesso.

Vedremo nelle pagine seguenti quale valore possa avere oggi l'ipotesi che il timo faccia parte delle ghiandole a secrezione interna; comunque i metodi di studio che sono stati seguiti per indagare la fisiologia dell'organo sono quelli caratteristici delle ghiandole endocrine. Pertanto manterremo in questa nostra trattazione la suddivisione corrispondente a tali metodi, senza peraltro che questo ci impegni ad una adesione alla concezione endocrina dell'organo, concezione anzi che ci sembra oggi superata.

II. - LA SOPPRESSIONE SPERIMENTALE DEL TIMO.

La soppressione del timo è stata effettuata asportando chirurgicamente l'organo, oppure irradiandolo con raggi X fino a provocarne l'involutione. E' stato anche tentato da alcuni autori di determinare l'atrofia timica mediante l'iniezione di un siero timo-tossico; il metodo peraltro non ha dato buoni risultati ed è stato ben presto abbandonato ⁽⁵³⁾. Il primo che eseguì l'estirpazione chirurgica del timo negli animali da esperimento fu RESTELLI nel 1845 ⁽⁵⁴⁾. Per quanto l'organo sia situato in stretto rapporto con il cuore, i grossi vasi, e le pleure e la sua ablazione offra notevoli rischi, è tuttavia possibile attuando una tecnica corretta, escinderlo con una mortalità post-operatoria relativamente bassa. I sintomi conseguenti alla timectomia sono stati studiati da una quantità di ricercatori con risultati incerti e contraddittori. In generale è stato ammesso che il

timo non è indispensabile per la vita degli animali, tuttavia alcuni hanno affermato che alla sua asportazione seguono dei disturbi caratteristici, altri addirittura che, dopo un periodo più o meno lungo, segue la morte.

I primi risultati delle ricerche su animali timectomizzati tendevano a mettere in evidenza un intervento del timo nell'accrescimento per un'alterazione del metabolismo del calcio. BASCH ⁽⁵⁵⁾, sul principio del secolo, affermò che la timectomia negli animali giovani provocava l'insorgenza di sintomi di osteomalacia o di rachitismo; KLOSE e VOGT ⁽⁵⁶⁾ confermarono questi dati, precisando che, dopo un periodo latente, seguiva l'instaurarsi di una spiccata adiposità, che aveva esito in una fase cachettica, nella quale si verificavano gravi disturbi nella nutrizione, fratture spontanee a carico delle ossa e infine la morte. SOLI ⁽⁵⁷⁾ nel 1911, riferì che l'ablazione del timo nelle galline portava alla deposizione di uova senza guscio, e RIDDLE nel 1924 ⁽⁵⁸⁾ osservò all'esame autoptico di alcuni piccioni che avevano occasionalmente deposto uova con guscio difettoso, una chiara deficienza timica; somministrò allora un estratto acquoso di timo di vitello ai piccioni che deponevano uova imperfette e riuscì ad ottenere produzione di uova normali. GLOSSNER ed HASS ⁽⁵⁹⁾, studiando il decorso di guarigione delle fratture sperimentali nei ratti timectomizzati, osservarono marcato prolungamento del tempo necessario e la formazione di un callo osseo deficiente. Con la somministrazione di estratti timici si aveva normalizzazione del callo, e con dosi generose, si poteva rendere il decorso di guarigione anche più breve che nei controlli non operati. WU ⁽⁶⁰⁾ affermò persino che esistono nel timo di vitello due distinte frazioni ormonali: l'una regolante il metabolismo del calcio, l'altra quella del fosforo.

Oggi i risultati fin qui riportati sono stati in gran parte interpretati in tutt'altro modo e sembra comunque definitivamente superata la concezione dell'importanza del timo nel regolare il metabolismo calcico. Già fin dal 1949 LUCIEN e PARISOT ⁽⁶¹⁾ nel coniglio avevano riportato che la timectomia eseguita precocemente, determinava un netto rallentamento della quota di crescita e giungeva fino a realizzare a sei-otto settimane dall'intervento una differenza di peso rispetto ai controlli di 450-600 g. L'accrescimento scheletrico era anch'esso nettamente influenzato dall'operazione, ottenendosi peraltro una riduzione del volume, taglia e peso dei vari segmenti parallelo alla riduzione del peso corporeo, senza che si manifestassero deformazioni o deficienze di sorta nella struttura delle singole ossa. Tali turbe dell'accrescimento erano transitorie, tantochè dopo qualche mese gli animali operati potevano guadagnare ed anche superare il peso dei controlli. L'intervento su animali adulti non provocava alcun effetto, o quanto meno di misura di gran lunga attenuato. RIDDLE e COLL. ⁽⁶²⁾ nei piccioni e GREENWOOD e COLL. ⁽⁶³⁾, MORGAN e COLL. ⁽⁶⁴⁾ nelle galline, dopo la rimozione del timo ottennero uova del tutto normali tanto nel guscio che

nel contenuto. Lo stesso risultato ottenne infine MAUGHAN ⁽⁶⁵⁾ nel 1938, il quale osservò inoltre che la calcemia presentava valori uguali sia nelle galline timectomizzate che in quelle di controllo, nè nelle prime erano dimostrabili alterazioni ossee anche all'esame radiografico.

Il rachitismo sperimentalmente provocato in entrambi i gruppi di animali suddetti si manifestava nello stesso periodo di tempo e con uguale gravità. D'altro canto SCHOLTZ nel 1933 ⁽⁶⁶⁾ in seguito alla somministrazione della timocrescina di ASHER, non riscontrò significative alterazioni a carico della calcemia tanto nei conigli che nei cani. LUCINESCU nel 1938 ⁽⁶⁷⁾ confermò, sperimentando su cani, i risultati di SCHOLTZ e nello stesso tempo SANDBERG e COLL. ⁽⁶⁸⁾ in uno studio particolarmente accurato sul metabolismo nei ratti timectomizzati, non riscontrò alterazioni di sorta nei riguardi del calcio, magnesio, e fosforo. Successivamente BOMSKOV ⁽⁶⁹⁾, che nel 1942 descrisse dettagliatamente i sintomi della timectomia nelle cavie, non riscontrò alterazioni alcune a carico delle ossa e della loro calcificazione. Per spiegare i risultati di cui abbiamo parlato a proposito della produzione di uova, MAUGHAN, che ottenne uova perfettamente normali dopo timectomia, ha avanzato la seguente spiegazione: il timo negli uccelli è situato caudalmente rispetto alla tiroide ed alle paratiroidi che sono intratoraciche e contigue al più distale dei lobi timici, nel rimuovere tali lobi, possono essere rimossi inavvertitamente la tiroide e le paratiroidi, e in caso di escissione di queste ultime sarebbe evidentemente disturbato il metabolismo del calcio con tutte le conseguenze relative. Anche le alterazioni ossee riscontrate in animali diversi dagli uccelli, sono state da vari autori interpretate come esiti di lesioni operatorie a carico delle paratiroidi. Vedremo come anche dalla scuola di ASHER venne sostenuta l'efficacia terapeutica degli estratti timici sul rachitismo sperimentale dei ratti, ma i risultati, quanto mai dimostrativi secondo i ricercatori che effettuarono originariamente tali esperienze, non sono stati verificati in altri laboratori.

Tra gli Autori che più recentemente hanno riportato risultati positivi in seguito all'asportazione del timo è da annoverare COMÇA ⁽⁷⁰⁾: questi nel 1939 riferì che la sintomatologia timo-priva nelle giovani cavie di sesso maschile era caratterizzata da rallentamento e poi arresto completo della crescita con evidente compromissione dello stato generale; da una estrema sensibilità a malattie intercorrenti, che rendeva alquanto problematica una sopravvivenza prolungata degli animali operati; da alterazioni tiroidee, riconducibili al quadro di un'iperattività ghiandolare e degenerazione dell'epitelio germinativo testicolare. La morte conchiudeva, nella maggior parte dei casi, il periodo post-operatorio di questi animali, che vi pervenivano in stato di estrema magrezza. In una piccola percentuale dei casi tuttavia, si assisteva ad una lenta ripresa delle condizioni generali fino alla

normalizzazione, che interessa anche le funzioni e l'aspetto istologico delle ghiandole genitali. Il quadro consecutivo all'asportazione timica negli animali di sesso femminile era simile a quello del maschio.

Alle ricerche di COMÇA si collega la lunga serie di studi condotti da BOMSKOV e suoi coll. ⁽⁷¹⁾ sulle funzioni del timo. Per studiare gli effetti biologici della timectomia l'A. scelse come animale da esperimento la cavia, ritenendo che in questo animale fosse possibile meglio che nelle altre specie un'ablazione radicale. Le conclusioni cui pervenne BOMSKOV sono le seguenti: il timo è necessario alla vita, in quanto gli animali sottoposti all'asportazione totale dell'organo vengono fatalmente a morte. L'escissione timica provoca un arresto del peso corporeo tale che, dopo 14-20 giorni dall'intervento, gli animali di controllo possono aver raggiunto un peso anche doppio degli animali operati. Nel sistema muscolare si instaura progressivamente uno stato atonico ed atrofico generalizzato; tale condizione interessa anche il muscolo cardiaco, tanto che la morte può attribuirsi all'insufficienza miocardica per degenerazione e dilatazione del cuore. Caratteristiche alterazioni si riscontrano a carico del sistema endocrino e si manifestano con degenerazione della tiroide, con uno stato di ipertrofia delle ghiandole surrenali, particolarmente evidente a carico della zona fascicolata; nel pancreas si rinviene un aumento spiccato nel numero delle isole di Langherans, simile al quadro che si verifica negli animali ipofisectomizzati; infine si ha la caratteristica alterazione del tessuto germinativo delle ghiandole sessuali. Nessuna lesione è dimostrabile a carico del tessuto nervoso e del tessuto osseo. I risultati di BOMSKOV non sono stati controllati dalle ricerche che molti altri autori hanno condotto con la stessa tecnica. In tempo molto recente ANDREASEN ⁽⁷²⁾ ha riassunto la vasta mole dei lavori pubblicati sull'argomento, completandola con i suoi personali effettuati su un gran numero di cavie timectomizzate: nella massima parte dei casi non è stato possibile cogliere alcuno dei sintomi riferiti dal BOMSKOV, nonostante che in nessun caso l'esame istologico eseguito a distanza su preparati in serie, avesse messo in evidenza alcuna traccia di tessuto timico rigenerato.

Anche sul ratto è stata estesamente studiata l'eventuale importanza della funzione timica sopprimendo l'organo. Riferiremo in altro capitolo le ricerche condotte sull'involutione timica mediante irradiazione con raggi X, dato che le alterazioni successive a questo trattamento riguardano prevalentemente l'apparato sessuale maschile. Un discreto scalpore e una quantità di discussioni hanno sollevato le ricerche pubblicate da ROWENTREE e COLL. ⁽⁷³⁾ a partire dal 1936, ricerche dalle quali l'Autore ha tratto la conclusione che il timo influenza la crescita e lo sviluppo corporeo. ROWENTREE e COLL. avevano riportato in precedenza che la somministrazione di estratti timici, o ripetuti impianti di un'intera ghiandola,

protratti per più generazioni, determinavano un'accelerazione della crescita e dello sviluppo degli animali. Pensarono quindi che la rimozione del timo praticata analogamente per più generazioni, avrebbe provocato l'effetto opposto. Sottoposero perciò ratti di ambo i sessi a timectomia fra il 17° ed il 24° giorno di vita, li accoppiarono e sui discendenti ripetettero lo stesso procedimento, proseguendo così fino alla 6^a generazione. L'effetto che essi ottennero fu un ritardo delle quote di crescita che, da nullo nella prima generazione, diveniva nettissimo alla 6^a; ed un ritardo più moderato, ma verificantesi con le stesse modalità e progrediente di generazione in generazione, sullo sviluppo somatico. Il ritardo della crescita era più marcato nel periodo prepuberale, la differenza di peso rispetto agli animali di controllo raggiungeva un massimo medio del 20% all'età di 20 giorni nella 6^a generazione. Negli animali timectomizzati delle generazioni più avanzate, il ritardo della crescita era massimo nell'ultima parte del periodo prepubere, poi il peso si andava via via normalizzando, era ancora al di sotto di quello dei controlli all'età di 70 giorni, mentre al 120° giorno gli animali avevano conseguito il peso normale. Il ritardo nella differenziazione conseguente a timectomia non era accentuato come il ritardo nell'accrescimento. Tuttavia nella 6^a generazione si ebbero i risultati indicati nel prospetto seguente:

Animali VI generazione	Emissione incisivi superiori	Apertura occhi	Discesa testicoli	Apertura vagina
	I giorni dalla nascita (valori medi)			
Timectomizzati	9,7	17,7	32,4	51,9
Controlli	8,5	15,2	30,2	44,3

Timectomizzando soltanto i maschi o soltanto le femmine per successive generazioni, gli AA. ottennero discendenti normali; così pure sottoponendo i ratti allo stesso procedimento operatorio necessario per asportare il timo, ma lasciando l'organo *in situ*. Affermarono perciò che per ottenere i fenomeni suddetti occorre che entrambi i genitori siano stimizzati e che nè l'intervento operatorio, nè l'emorragia, nè lo shock avevano giocato un ruolo di qualche importanza nel conseguimento dei loro risultati, che debbono pertanto attribuirsi esclusivamente alla mancanza del timo.

I risultati di ROWENTREE e COLL. non sono stati confermati da altri autori, CHIODI (74) che cercò di riprodurli seguendo la stessa tecnica, giunse alla conclusione che la timectomia nei ratti non ha effetto sulla crescita o

sul tempo di comparsa dei caratteri somatici, neppure se eseguita per 5 generazioni successive. HASHIMOTO e COLL. ⁽⁷⁵⁾ nel 1939, NEUWIRTZ nel 1941 ⁽⁷⁶⁾ ed altri autori, hanno confermato questi dati negativi in esperienze condotte non solo sui ratti, ma anche su cavia, conigli, agnelli, pulcini ⁽⁷⁷⁾. ANDREASEN ⁽⁷⁸⁾, come già aveva riassunto e cercato di ripetere le esperienze di BOMSKOV ed era giunto alla conclusione che le concezioni di tale autore erano da considerare come prive di fondamento, ha redatto una rassegna critica, corredata dalla sua personale esperienza, sui lavori di ROWENTREE e della sua scuola: tutti gli sforzi per riprodurne i risultati hanno avuto esito negativo. Questo fatto, secondo l'autore, indicherebbe che le osservazioni descritte non sono dovute ad una vera influenza timica, ma piuttosto che esse dipendono da fattori particolari, straordinari, che sono intervenuti nelle esperienze eseguite nei laboratori di ROWENTREE e della sua scuola.

Accanto a queste correnti principali di ricerche, sussistono un gran numero di osservazioni più o meno isolate che studiano diversi aspetti fisiologici consecutivi alla soppressione della funzione timica. Riferiamo innanzi tutto quelli relativi alle conseguenze che l'ablazione del timo comporta nei riguardi del metabolismo idro-carbonato e che rappresentano in qualche modo le prime osservazioni riprese e sviluppate poi nel complesso delle ricerche di BOMSKOV. Nel 1929 PIANA ⁽⁷⁹⁾ riportò che nei conigli timectomizzati compariva dopo qualche tempo una persistente ipoglicemia, corrispondente in media a circa $1/3$ del valore glicemico normale. Successivamente ⁽⁸⁰⁾ nel 1933, affermò che in seguito all'asportazione del timo si manifestava un'iperplasia delle isole di Langherans, alla quale era da attribuire la diminuita concentrazione ematica del glucosio. Ricerche del MATTI e del NUZZI (1931) ⁽⁸¹⁾ confermarono questi reperti, che il secondo interpretò attribuendo al timo un'azione simpatico-mimetica (l'iniezione di estratti timici provocherebbe infatti iperglicemia), e conseguentemente un predominio vago-pancreatico in seguito alla timectomia. FADDA nel 1940 ⁽⁸²⁾ riferì di non aver osservato alcuna alterazione delle isole di Langherans in seguito a timectomia; mentre nello stesso anno BOMSKOV confermò ancora tale reperto, sottolineando l'importanza del timo nel metabolismo dei carbidrati. Il timo agirebbe mobilizzando il glicogeno dal fegato e dai muscoli — donde l'aumento del tasso glicemico per somministrazione di estratti timici — ed aumentando l'attività metabolica. I vari autori che, come abbiamo visto hanno confutato la validità delle teorie di BOMSKOV, non sono stati in grado di riprodurre sperimentalmente il quadro istologico pancreatico e l'alterazione metabolica del ricambio riferita da tale autore. Recentemente CASTELLANOS ha riportato che la timectomia non è in grado di esercitare alcuna influenza sul ricambio glicidico tanto nei ratti normali ⁽⁸³⁾ che in quelli resi diabetici sperimentalmente ⁽⁸⁴⁾.

Nei riguardi del ricambio idro-salino MARCONI ⁽⁸⁵⁾ riferì che nei conigli timectomizzati, la curva cloruremica decorre su valori più elevati che nei controlli, raggiungendo i massimi valori negli animali operati da circa 20 giorni. Negli stessi animali MESSINI e COPPO ⁽⁸⁶⁾ avevano osservato un evidente aumento dei cloruri ematici, con diminuzione di quelli cutanei.

Il ricambio azotato dimostrerebbe un caratteristico aumento nell'escrezione dell'azoto urinario, restando invariato quello fecale. SANDBERG PERLA ed HOLLY nel 1938 ⁽⁸⁷⁾ e poi nel 1940 ⁽⁸⁸⁾ riportarono rispettivamente aumenti della escrezione urinaria dell'azoto dall'11 al 40% e dal 13 al 39% nelle dieci settimane dopo l'intervento, contro aumenti rispettivi dal 16 al 25% e dal 15 al 24% negli animali di controllo sottoposti allo stesso intervento operatorio, senza però rimuovere il timo. Gli AA. hanno sottolineato che l'aumentata escrezione di azoto non interessa quello ammoniacale, dell'acido urico, della creatina e della creatinina ed è dello stesso ordine di grandezza di quella che si manifesta negli animali castrati ⁽⁸⁸⁾.

L'eliminazione urinaria dello zolfo nel ratto timectomizzato secondo gli stessi SANDBERG, PERLA ed HOLLY e COLL. aumenterebbe dal 10 al 32% alla decima settimana, mentre nei controlli era soltanto dall'11 al 18%: contrariamente al disturbo del metabolismo azotato che è limitato alla frazione ureica, la rimozione del timo influenzerebbe il metabolismo dello zolfo sia endogeno che esogeno, come è indicato dal tasso di escrezione dello zolfo neutro che aumenta nei ratti operati dal 25 al 40% dello zolfo totale, mentre nei ratti di controllo resta invariato. Invariato pure è lo zolfo fecale.

In seguito alla dimostrazione, fornita da ROWENTREE e dalla sua scuola, del glutatione negli estratti timici ⁽⁸⁹⁾ e alla supposta importanza di questo nelle funzioni del timo stesso, [ROWENTREE, 1937 ⁽⁹⁰⁾; STEKOL, 1939 ⁽⁹¹⁾] l'autore ha studiato il comportamento di questa sostanza nel sangue dei ratti timectomizzati. E' riuscito così a mettere in evidenza un aumento di circa il 12% dai valori normali dopo l'operazione; tale aumento, peraltro molto lieve, persiste per circa un mese dall'intervento e recede poi in due o tre settimane. Marcata e molto più duratura è invece l'alterazione nel rapporto tra il glutatione ridotto e quello ossidato. Il primo diminuisce lentamente del 22% dai valori normali alla quarta settimana, ed è ancora nettamente al di sotto della norma all'8^a, il secondo già alla seconda settimana dopo l'intervento, mostra un'ascesa del 60% al di sopra dei valori normali, raggiungendo un massimo del 120% in quarta settimana, all'8^a settimana persiste ancora un aumento dell'80%, mentre 18 settimane dopo il rapporto tra il glutatione ridotto e quello ossidato è ormai tornato alla norma.

Infine nei riguardi del metabolismo gassoso sono state pubblicate le

ricerche dei giapponesi MIZUNO e HIROTA ⁽⁹²⁾, i quali in cavie maschi timectomizzati, trovarono un diminuito consumo di O₂ ed un aumento del Q/R, che si instauravano qualche giorno dopo l'intervento e che dopo qualche tempo tornavano lentamente alla norma.

In questi ultimi anni gli sforzi per stabilire un ruolo fisiologico per il timo mediante la sua escissione, non hanno avuto in genere esito favorevole. E' stato constatato infatti che la soppressione del timo non è in grado di influenzare:

- 1) l'atrofia e rigenerazione neuro-muscolare ⁽⁹³⁾;
- 2) il contenuto di acido nucleico del fegato ⁽⁹⁴⁾;
- 3) la sensibilità, del ratto alle carenze di vit. A e D oppure alla alimentazione con diete ipoproteiche ⁽⁹⁵⁾;
- 4) l'azione degli estratti di ipofisi anteriore sulla quota di accrescimento del ratto ⁽⁹⁶⁾.

E' stato invece accertato da numerosi ricercatori che la timectomia influenza nettamente il manifestarsi della leucemia sperimentale nel topo: FURTH ⁽⁹⁷⁾ che ha sintetizzato i lavori condotti in proposito, ha concluso che l'escissione del timo riduce di molto la percentuale delle manifestazioni leucemiche spontanee o provocate sperimentalmente nei topi albinici. Egli, d'accordo con KAPLAN ⁽⁹⁸⁾, è dell'opinione che il timo funzioni come fonte di cellule potenzialmente maligne, che sotto l'azione di stimoli insorti spontaneamente o provocati per via sperimentale, subirebbero la metaplasia maligna determinando il quadro leucemico.

Nel campo della patologia umana sembrarono suscettibili di interessanti sviluppi per l'interpretazione della fisiologia timica, le possibilità di un intervento di tale organo nel determinismo della « myastenia gravis » e i conseguenti tentativi terapeutici mediante asportazione o irradiazione del timo. La prima osservazione in proposito risale al 1899, anno in cui OPPENHEIM comunicò il reperto di un tumore timico all'autopsia di un miastenico. WEIGHERT è stato il primo ad avanzare l'ipotesi di un probabile rapporto tra ipertrofia timica e sindrome miastenica ⁽⁹⁹⁾. Negli anni successivi si vide come nei malati in questione si riscontrassero frequentemente anomalie a carico del timo, riconducibili essenzialmente a tre fatti: tumori, ipertrofia semplice, persistenza. Le statistiche riportate dai vari Autori sulle alterazioni del timo nei miastenici danno cifre alquanto variabili. ROUQUÈS ⁽¹⁰⁰⁾ facendo una media fra le varie cifre indica una percentuale del 61% ; tale cifra, qualora vi si includano i tumori mediastinici e le persistenze dell'organo, sale fino al 79%, è opportuno però considerare i dati riferiti con molte riserve. Alcuni Autori [GREENFIELD e NORRIS ⁽¹⁰¹⁾] da un lato sostengono che un piccolo tumore specialmente in

tessuto aberrante è difficilmente rilevabile; altri affermano invece che la diagnosi di persistenza timica manchi di un significato preciso: poichè l'organo se pur ridotto di volume persiste per tutta la vita (HAMMAR); così pure quella di iperplasia, data la sua straordinaria sensibilità alle più varie condizioni fisiologiche. A questi rilievi anatomici seguirono ben presto i tentativi di cura della « myastenia gravis » mediante l'escissione del timo. BLALOCK ⁽¹⁰²⁾, che per il primo aveva annunciato un caso di guarigione dopo asportazione timica, riportata nel 1941 una sua casistica su 20 soggetti comunicando 3 decessi operatori, 5 miglioramenti notevoli, 3 insuccessi, 5 miglioramenti moderati, 3 guarigioni. KEYNES ⁽¹⁰³⁾, su 41 casi di sopravvissuti all'intervento, registra 14 guarigioni complete, 15 miglioramenti netti, 3 leggeri, 9 insuccessi. Numerosi autori hanno anche riportato buoni risultati per irradiazione della regione timica, sia in casi di ipertrofia conclamata, sia in pazienti con immagine radiologica del timo nei limiti. Sembrerebbe dunque plausibile l'ipotesi che il timo intervenga nella etiopatogenesi della myastenia gravis, anche se a tutt'oggi non sia ancora stato stabilito come ciò avvenga. I reperti istologici degli organi asportati hanno spesso dimostrato l'assenza pressochè assoluta di modificazioni apprezzabili. ADLER ⁽¹⁰⁴⁾ ha riferito, in termini invero alquanto succinti, di aver provocato la myastenia gravis nel cane con iniezioni di estratti timici o per ripetuti trapianti del timo stesso. Molto più significative ci sembrano le ricerche di TORDA e WOLFF ⁽¹⁰⁵⁾. Già WOLCHER nel 1935 ⁽¹⁰⁶⁾ basandosi sugli effetti terapeutici della prostigmina, suppose che nei miastenici esistesse un disturbo nel metabolismo dell'acetilcolina: in quanto la prostigmina, correntemente impiegata nella terapia della miastenia, funge da inibitrice della colinesterasi. Gli AA. citati, nel 1943 dimostrarono che la sintesi di acetilcolina nei sieri dei miastenici incubati con tessuto cerebrale di rana, secondo il metodo di QUASTEL-TANNENBAUM e WHEATLY ⁽¹⁰⁷⁾, era nettamente inferiore a quella registrata negli individui normali o di pazienti affetti da sindromi delle quali facevano parte prostrazione, debilitazione, ma non miastenici. Trovarono anche un evidente rapporto tra il potere inibitorio del siero e la gravità dell'affezione. STOERCK e MARGETH ⁽¹⁰⁸⁾ hanno studiato allora la sintesi di acetilcolina da parte del tessuto cerebrale di ratto in soluzione di Ringe-Locke eserinic, in presenza di estratti di tessuto tumorale del timo e di siero di individui affetti da myastenia gravis: nessuna significativa differenza nella sintesi di acetilcolina è stata messa in evidenza in tale condizione, rispetto al tessuto cerebrale incubato con siero di individui normali. Alla validità di tali risultati TORDA e WOLFF ⁽¹⁰⁹⁾ hanno obiettato che, non avendo gli AA. precedenti riscontrato differenze neppure nelle sintesi di acetilcolina tra il siero dei controlli e soluzione di Locke, il loro metodo, che ricava l'enzima dal cervello di ratto anzichè da quello di rana, deve difettare di sensibilità.

Proseguendo le loro ricerche riferiscono poi, di aver registrato un potere inibitorio alla sintesi diacetilcolinica anche nel liquor degli affetti da myastenia gravis. In seguito, sperimentando (¹¹⁰) con estratti eteri di vari organi, trovarono che soltanto gli estratti di timo e pancreas esercitano un attivo potere inibitorio tanto in vivo che in vitro. L'esperienza con estratti timici era stata loro suggerita dal frequente reperto di ipertrofia timica negli affetti da myastenia gravis; il potere involutivo che l'ormone corticotropo ipofisario esercita sulla massa timica, li indusse a provare l'influenza di questo ultimo sulla sintesi dell'acetilcolina. Dimostrarono così (¹¹¹) che, dopo aver trattato per 15 giorni con ormone corticotropo dei topini, il loro cervello provoca una sintesi maggiore del 50% di quella indotta dal cervello di animali normali. A coronamento della loro opera gli AA. hanno recentemente sperimentato la terapia con ormone corticotropo in 5 pazienti di myastenia gravis (¹¹²), somministrando 20 mg. della sostanza ogni 6 h. fino ad un totale di 400 mg. Hanno ottenuto un evidente sollievo delle condizioni generali, con diminuzione delle anomalie nella funzionalità muscolare, scomparsa delle alterazioni elettromiografiche ed aumento della capacità del lavoro all'ergografo. Tale remissione durava alquanto a lungo. Da notare che il trattamento con ormone corticotropo aumentava di molto la sintesi di acetilcolina nel siero degli stessi pazienti.

III. - LA SECREZIONE TIMICA.

L'ipotesi che il timo dovesse far parte del sistema delle ghiandole a secrezione interna, ha fatto sì che gli sforzi di moltissimi ricercatori fossero volti ad isolare il presunto ormone timico, o quanto meno ad identificare i suoi effetti biologici. Le prime osservazioni in proposito misero in luce che, in seguito ad inoculazione endovenosa di estratti timici, potevano verificarsi gravi fenomeni cardio-vascolari, quali brusco instaurarsi di uno stato ipotensivo, dispnea, convulsioni e morte degli animali, con aumento della coagulabilità del sangue. Tali effetti sono stati dimostrati del tutto aspecifici, gran parte dovevano influirvi la presenza di sostanze proteiche, precipitando le quali i fenomeni tossici scomparivano (¹¹³). BIEDL ha dimostrato poi che la colina, di cui il tessuto timico è particolarmente ricco, abbassa la pressione sanguigna, HAMMAR ha notato che l'ipotensione si verifica anche per iniezioni di estratti provenienti da tutte le formazioni che contengono linfociti, riferendo inoltre che gli estratti di timi atrepsici-privi perciò di linfociti — non mostrano alcuna influenza sulla pressione sanguigna (¹¹⁴). Una lunga serie di esperienze, che in qualche modo sembrò venire in appoggio alla supposta esistenza di un ormone timico influenzante l'accrescimento, è quella relativa agli effetti della alimentazione con sostanza timica sullo sviluppo e la metamorfosi delle larve di anfibii. GUDER-

NATSCH nel 1912 ⁽¹¹⁵⁾, scoprì che alimentando i girini di rana con timo per 15 settimane, nessuno era in grado di metamorfosare, mentre lo accrescimento ponderale era di gran lunga più intenso che nei controlli, i quali avevano però già superato in gran parte il periodo larvale. Riscontrò anche un aumento della pigmentazione nei girini trattati. Le ricerche di GUDERNATSCH hanno dato origine ad una quantità di esperienze al fine di estenderne ed interpretarne a fondo il valore. ROMEIS ⁽¹¹⁶⁾ le ha sostanzialmente confermate, sostenendo però che l'aumento del peso è soltanto apparente e riferibile a ritenzione di acqua. Risultati positivi hanno anche riportato ABDHERALDEN ⁽¹¹⁷⁾, ULSLENUNTH ⁽¹¹⁸⁾; STETTNER ⁽¹¹⁹⁾; BRACHET ⁽¹²⁰⁾, SWINGLE ⁽¹²¹⁾, HART ⁽¹²²⁾, DUSTIN ⁽¹²³⁾. Circa l'interpretazione del fenomeno taluni lo hanno considerato come un fatto aspecifico, altri come effetto di una sostanza ormonale antagonista dell'ormone tiroideo ⁽¹²⁴⁾. ROMEIS ⁽¹²⁵⁾ ha pensato che possa attribuirsi ad una mancanza di nucleoprotidi, HAMMAR ⁽⁴⁵⁾ alla presenza negli estratti timici di vit. B₁, poichè analoghi effetti ottenne alimentando i girini con lievito, il che gli fece supporre dapprima che il timo rappresentasse il deposito di tale fattore nell'organismo e che i timociti provvedessero poi alla sua distribuzione.

Anche dal punto di vista chimico, i risultati riferiti, ottenuti con estratti preparati con i procedimenti i più disparati, non sono affatto indicativi di attività specifica o meno. BOMSKOV ⁽¹²⁶⁾, dopo aver analizzato la letteratura sull'argomento, ha riportato i dati delle esperienze condotte con i suoi estratti liposolubili, nei quali egli ritiene si trovi il vero ormone del timo. Egli ha riscontrato un aumento al di sopra della media normale del peso corporeo negli animali trattati, prolungamento del tempo di crescita ed incapacità alla metamorfosi. Questa azione, a suo avviso, è specifica del secreto endocrino del timo, antagonista all'ormone tiroideo e conferma i dati riscontrati nelle ricerche condotte sugli animali a sangue caldo. GORDON e COLL. ⁽¹²⁷⁾, hanno riportato nel 1942 risultati del tutto negativi circa l'influenza del trattamento con estratti acquosi di timo sulle larve degli anuri.

Passando a considerare il campo degli organismi superiori troviamo varie correnti di ricerche. In ordine di tempo è da considerare dapprima quella facente capo ad ASHER e alla sua scuola. Sotto la sua guida NOWINSKI e RATTI ⁽¹²⁸⁾ prepararono dal timo di vitello una sostanza che venne chiamata « timocrescina »: il metodo di preparazione consisteva nel disidratare il tessuto con acetone, estrarlo con etere e riprendere poi, dopo evaporazione dell'etere, con acqua. La timocrescina all'analisi chimica risultò costituita da un polipeptide, ed ad essa gli AA. attribuirono natura e funzioni ormonali. Essi partirono dall'argomento che i risultati nulli, citati dai negatori dell'influenza timica sull'accrescimento, non dovessero

essere ritenuti come probativi in quanto, anche ammettendo che l'estirpazione del timo fosse stata completa, potrebbero essere intervenuti fattori alimentari, quali vitamine favorenti la crescita, oppure fattori endogeni di accrescimento lasciati inalterati dall'intervento, sì da non consentire il manifestarsi della deficienza dell'unico fattore venuto meno. Pertanto, ponendo gli animali in condizioni particolari di carenza era, secondo loro, possibile mettere in evidenza l'effetto dell'azione timica. Riportarono così di aver ottenuto, in ratti alimentati con dieta rachitogena di Mc COLLUM, un notevole ritardo nel manifestarsi del quadro rachitico e dell'arresto di crescita, trattando contemporaneamente gli animali con « timocrescina ». L'azione di questa non poteva essere attribuita alla presenza di aliquote vitaminiche, dati i processi estrattivi ai quali era stata sottoposta. Le esperienze condotte con una alimentazione genericamente povera in vitamine favorenti l'accrescimento, portarono ugualmente al risultato che gli animali continuavano ad accrescersi per un periodo di tempo di circa 2 settimane per effetto della « timocrescina », la cui efficacia veniva poi sopraffatta dal manifestarsi dei sintomi carenziali. La sproteizzazione degli estratti effettuata a caldo in ambiente acido non ne alterava l'efficacia, mentre l'estratto etero del timo si dimostrò completamente inefficace. Parallelamente al persistere dell'accrescimento, negli animali trattati si riscontrava una ritenzione di calcio e di fosforo. Per quanto molto suggestivi i risultati di ASHER, come già abbiamo dovuto constatare per altre ricerche, sono rimasti senza conferma. SEGALOFF e COLL. (¹²⁹) nel 1939, somministrando a ratti inoculati con timocrescina, una dieta sintetica carente di tiamina, non trovarono alcun segno di migliore crescita rispetto agli animali di controllo; neppure riguardo al peso dei singoli organi si riscontrarono significative differenze. Nell'anno successivo, studiando l'effetto della timocrescina su sei generazioni di ratti, non furono in grado di indicare alcuna differenza di crescita tra gli animali in esperimento e i controlli.

Risultati positivi sull'accrescimento delle cavie impiegando la timocrescina ha ottenuto invece COMÇA (¹³⁰). Secondo quanto ha riferito tale autore, gli animali trattati con tale sostanza dimostrerebbero una spiccata accelerazione della crescita che può giungere fino alla misura del 66% rispetto ai controlli. Per contro l'apparato genitale, specialmente dei maschi, si presentava ipoevoluto rispetto allo sviluppo corporeo, con ritardo notevole nell'inizio della maturazione delle cellule germinali, meno nette le modificazioni dell'apparato genitale femminile. Sottoponendo ad analogo trattamento le cavie timectomizzate, si verificherebbe secondo lo stesso autore una completa prevenzione dei sintomi di deficienza timica da lui descritti e precedentemente riportati.

Con procedimento molto più semplice HANSON (¹³¹) nel 1930, preparò

un estratto timico ottenuto trattando a caldo il tessuto ghiandolare di vitello con soluzione al 0,5% di HCl. Tale estratto sperimentato da ROWENTREE, CLARK ed HANSON (¹³²) su ratti mediante iniezione intraperitoneale proseguita giornalmente per varie generazioni, dette come risultato, secondo quanto riferirono gli AA. un'accelerazione della crescita e dello sviluppo negli animali trattati, che si rendeva via via più manifesta di generazione in generazione, a partire dalla III. I discendenti della III generazione erano più grandi fin dalla nascita e mostravano una netta precocità di crescita e di sviluppo. Nella V generazione le orecchie erano aperte e gli incisivi superiori già erotti fin dal primo giorno. L'apertura degli occhi e la comparsa del pelo avvenivano in terza giornata, i testicoli discendevano tra la IV e la V e l'apertura della vagina avveniva al 20° giorno. Anche la capacità di generare sopravveniva più precocemente, tanto che in III generazione le prime covate nacquero tra i 40 e i 45 giorni. Gli effetti sudescritti non si verificavano attraverso il latte, in quanto facendo allattare i nati da animali in esperimento a madri dei controlli e viceversa, nè gli uni ritardarono l'accrescimento, nè gli altri lo accelerarono. Interrompendo per una generazione il trattamento se ne annullavano completamente gli effetti, anche se questo era stato protratto per molte generazioni. L'estratto di Hanson dimostrò anche una discreta tossicità, poichè iniettato in dosi eccessive provocava un'evidente e progressiva dissociazione atrioventricolare, fino al blocco completo del cuore.

Si volle indagare allora se l'estratto di Hanson era in grado di sopprimere al deficit timico nei sintomi descritti dalla stessa scuola di ROWENTREE (¹³³); gli autori hanno così riportato che con un'iniezione intraperitoneale di 1 cc. pro die dell'estratto di Hanson, non solo si poteva impedire la comparsa del difetto di crescita e di sviluppo che erano provocati dalla ablazione, ma si arrivava addirittura ad un super-compenso. Infatti nella V generazione al 30° giorno dalla nascita, mentre gli animali timectomizzati e non trattati con l'estratto timico erano ad un peso del 14% inferiore a quello dei controlli, gli animali timectomizzati e trattati con l'estratto timico erano ad un peso superiore del 12% a quello dei controlli stessi. Sempre nella V generazione l'apertura degli occhi e l'eruzione degli incisivi superiori avveniva in media rispettivamente dopo giorni 9,6 e 16,8 dalla nascita di quelli operati soltanto e dopo giorni 4,6 e 8,4 in quelli ai quali dopo l'operazione si era somministrato l'estratto di Hanson. Asserirono inoltre che per ottenere l'effetto sulla crescita bastava trattare le sole femmine.

Gli AA. hanno studiato l'effetto di trapianto di tessuto omologo di timo (¹³⁴). Su coppie di ratti praticarono, a partire dall'età di 30 giorni l'innesto settimanale di un intero timo di ratto dai 20 ai 30 giorni di età, proseguendo così fino alla sesta generazione. Secondo i dati pubblicati, il risul-

tato che ottennero fu una netta accelerazione della crescita e dello sviluppo, progrediente nelle covate che venivano via via alla luce. Analogo effetto essi registrarono negli animali timectomizzati, ottenendo così come nel caso degli estratti un supercompenso. Anche in queste esperienze il trattamento poteva essere ristretto alle sole femmine e cessava del tutto con l'ultimo impianto. In rapporto a ciò ed al fatto che la somministrazione degli estratti o trapianti erano continuati anche durante la gravidanza, BURRIL e COLL. ⁽¹³⁵⁾ si chiesero se l'effetto non fosse ottenuto per azione diretta sullo sviluppo dei feti nell'organismo materno, per un eventuale acceleramento dei processi metabolici interessati nello sviluppo stesso; azione che poteva proseguire alla nascita attraverso il latte. Provarono allora a somministrare a ratte una sospensione acquosa di un intero timo di ratto tritato per giorno, non appena la presenza di spermatozoi nello striscio vaginale convalidasse il sospetto di un'avvenuta fecondazione. I risultati studiati attraverso un trattamento protratto per cinque generazioni furono del tutto negativi.

Indagando la costituzione chimica dell'estratto di HANSON ⁽¹³⁶⁾, si accertò dapprima che conteneva per 10 cc. circa mg. 15 di composti solforati ridotti ed ossidati, riferibili a glutatione e si stabilì anche che tutti gli estratti in grado di esercitare un'attività fisiologica, dovevano contenere materiali riducenti lo jodio in misura non inferiore a mg. 15 per mille. L'analisi chimica e quella biologica rivelarono che l'effetto jodo-riducente suddetto era riferibile alla presenza di glutatione, di cisteina, e di acido ascorbico, che in uno dei campioni erano contenuti nelle seguenti percentuali: glutatione mg. 70%, cisteina mg. 5% ed acido ascorbico mg. 7%. Tutte e tre le sostanze interessate, da sole o in combinazione, si dimostrarono in grado di accelerare la quota di crescita e di sviluppo dei discendenti quando erano iniettate per via intraperitoneale in successive generazioni di ratti. Gli effetti biologici di esse non erano del tutto identici: tutte e tre provocavano un'accelerazione nello sviluppo degli animali trattati, ma soltanto il glutatione era in grado di accelerare la crescita. L'intensità dell'azione, anche combinando tutti e tre i fattori, era sempre meno spiccata che con gli estratti timici. E' importante infine sottolineare che esse non erano in grado di esercitare alcuna azione di compenso sugli effetti della timectomia.

La presenza di vit. C nel timo era stata già dimostrata da VON EULER e KLUSMANN nel 1933 ⁽¹³⁷⁾. YAVORSKY e COLL. ⁽¹³⁸⁾ trovarono nel timo umano mg. 0,31 di vit. C per g. ottenuto durante il primo anno di vita, mg. 0,19 da 1 a 10 anni e mg. 0,046 per g. tra i 46 e i 77 anni. Ricerche condotte da GLICKE e BISKINDI ⁽¹³⁹⁾, anche su altre specie animali, confermarono il reperto che, con l'avanzare dell'età, la concentrazione di vit. C nel timo diminuisce, però, tenendo presente che nell'età adulta gran parte del parenchima timico è sostituito da tessuto grasso e connettivo, si può ragionevolmente concludere che la concentrazione di vit. C negli elementi parenchimali è approssimati-

vamente la stessa durante tutta la vita. Circa la distribuzione di vit. C negli elementi cellulari dell'organo, HAMMAR ⁽¹⁴⁰⁾ con il metodo dell'impregnazione con acetato di piombo, ha dimostrato che i granuli di vit. C sono contenuti nella più alta percentuale nelle cellule reticolari, alcuni se ne trovano anche nei corpuscoli di HASSALL, mentre i linfociti non ne contengono affatto. Secondo questo Autore, anche le linfoghiandole conterrebbero vit. C, per quanto in misura minore che non nel timo; la distribuzione sarebbe anche qui prevalente nelle cellule reticolari, interessando pure le cellule libere mononucleari e reticolari dei seni linfatici, e come nel timo i linfociti ne sarebbero del tutto privi.

I tentativi di altri ricercatori al fine di riprodurre gli effetti fisiologici riportati da ROWENTREE, sono stati completamente privi di successo. CHIODI ⁽¹⁴¹⁾, nel 1938, procedendo con la stessa tecnica degli autori originali, sia per la preparazione degli estratti che per la loro somministrazione, non fu in grado di registrare alcuna alterazione di crescita e di sviluppo nei suoi ratti in esperimento. ALLARDYCE e COLL. ⁽¹⁴²⁾, dopo aver dimostrato nei loro estratti un alto contenuto di sostanze riducenti lo jodio, non notarono alcun effetto sulla crescita e lo sviluppo di cinque generazioni di ratti trattati con gli estratti, neppure l'esame autoptico e quello istologico furono in grado di svelare una qualche differenza con i controlli. Infine SEGALOFF e NELSON ⁽¹⁴³⁾ nel 1942, sforzandosi di porsi nelle stesse condizioni di lavoro, ROWENTREE, adoperando anche la stessa dieta, non sono riusciti a dimostrare l'esistenza di una relazione specifica tra il timo ed un'accelerazione dell'accrescimento e della maturazione, sia trattando gli animali con l'estratto di Hanson, sia con il glutatione che con l'acido ascorbico. Tuttavia qualcuno dei risultati ottenuti nelle loro esperienze è stato interpretato dagli AA. come capace di fornire qualche elemento di chiarificazione per i fenomeni osservati da ROWENTREE: essi avrebbero dimostrato che la dieta adoperata da questo Autore era insufficiente e quindi poteva essere responsabile dei ritardi di crescita e di sviluppo. Gli estratti timici, ad alto valore nutritivo e con discreto contenuto vitaminico, potrebbero aver esercitato un'azione correttiva su questi deficit dietetici. Infatti supplementando la dieta di ROWENTREE con lievito e germi di grano, essi ottennero una progressiva accelerazione di crescita che era all'incirca della grandezza di quella riportata da ROWENTREE. Anche WICKERY ⁽¹⁴⁴⁾ confermò la deficienza della dieta impiegata da quest'ultimo.

Nel 1940 BOWSKOV ⁽¹⁴⁵⁾ annunciò dei risultati davvero sensazionali ottenuti impiegando una sostanza ricavata dall'estrazione di tessuto timico fresco di vitello con solventi di lipoidi. *L'estratto così ottenuto sarebbe secondo l'autore suddetto l'ormone timico.* Ad esso egli attribuì la funzione di mediatore dell'effetto diabetogeno ipofisario ed iniziatore di un intenso accrescimento. Per la sua attività si avrebbe la mobilitazione delle riserve di glico-

geno, particolarmente di quello epatico e di conseguenza un'elevazione del tasso glicemico, sarebbe capace altresì di determinare involuzione delle gonadi e di inibire l'ormone tireotropo. L'ormone lipideo elaborato nel timo sarebbe poi portato in circolo dai linfociti che si caricano di esso passando attraverso tale organo. L'A. ha riferito che la somministrazione di tale sostanza alle cavie provoca diminuzione del glicogeno epatico, iperglicemia con aumento della sensibilità all'insulina, linfocitosi, comparsa dei corpi acetonici nel sangue e una crescita marcatamente più accentuata, che sarebbe in dipendenza della mobilitazione dei carboidrati e di una inibizione del metabolismo ossidativo. La produzione dell'ormone sarebbe regolata dall'ipofisi, come è dimostrato dalla possibilità di riprodurne gli effetti mediante estratti ipofisari in animali con timo integro. L'ormone possiederebbe una discreta tossicità in quanto oltre a provocare regressioni delle gonadi, può produrre uno stato timolinfatico e portare anche a morte a causa della diminuzione del glicogeno della muscolatura cardiaca. Tale impoverimento delle riserve di glicogeno nel miocardio sarebbe responsabile della diminuita resistenza degli animali trattati all'azione del cloroformio. Il BOMSKOV stabilì persino come Unità Biologica quell'ammontare di ormone che, dopo un'unica somministrazione per iniezione intraperitoneale in una cavia di 250-300 g., provocava nell'animale una diminuzione del glicogeno epatico del 50% in 36 h., e propose un metodo di dosaggio biologico fondato sull'enunciato precedente.

Alla comunicazione dei risultati suddescritti seguirono dei risultati negativi. WELLS e COLL. ⁽¹⁴⁶⁾ prepararono tre diversi estratti etero-solubili dal timo di vitello e nessuno degli effetti trovati dal BOMSKOV fu da loro confermato, a parte un'insignificante leucocitosi. HOSTER ⁽¹⁴⁷⁾ nello stesso anno comunicò osservazioni identiche. GEORGIADIS e WUIBENAK ⁽¹⁴⁸⁾ non rinvennero significative variazioni a carico del glicogeno epatico dietro somministrazione di estratti timici, tanto nelle cavie che nei ratti. ANSELMINO e LOTZ ⁽¹⁴⁹⁾ constatarono altrettanto nel ratto, ed infine ANDREASEN ⁽¹⁵⁰⁾ nel 1947 confermò dati negativi, sottolineando particolarmente che non esistevano osservazioni logiche sperimentali che potessero sostenere la credenza di BOMSKOV, per cui i linfociti, generati in altro tessuto linfoide, migrino nel timo per essere caricati di ormone da convogliare in tutti i tessuti corporei.

Crediamo interessante riferire che recenti ricerche eseguite da NASSI e RAGAZZINI ⁽¹⁵¹⁾ hanno messo in evidenza una spiccata azione glicogenolitica esplicita in vitro dagli estratti liposolubili del timo. Tale azione era esplicita anche dalla colesterina, ma in misura alquanto minore e inferiore al tasso percentuale della stessa colesterina negli estratti timici ed era pressochè nulla per gli estratti di milza; del tutto trascurabile era anche l'azione amilolitica. La glicogenolisi era inibita dal fluoruro di sodio — inibitore dei fermenti glicolitici, — dal cianuro di potassio — inibitore dei fermenti eminici e dal

luminal-inibitore dei fermenti respiratori. La possibilità che l'azione possa essere di natura enzimatica è considerata con molta perplessità dagli AA., innanzi tutto perchè, nelle condizioni in cui essi si sono trovati a sperimentare, è difficile ammettere l'esistenza di un processo a tipo fermentativo, almeno per quanto è fino ad ora noto; d'altra parte sembrerebbe verosimile che il principio attivo appartenga al gruppo delle sterine, sostanze che non entrerebbero a far parte dei complessi enzimatici glicogenolitici finora noti. In successive ricerche gli stessi AA. (¹⁵²) hanno sperimentato il potere glicogenolitico delle vit. A, D₂, K, E trovando che questo è quanto mai spiccato per la vit. K. Prove effettuate in vivo nelle cavie hanno confermato il reperto dimostrando una nettissima riduzione del glicogeno epatico. Ed infine l'iniezione della stessa vitamina in 10 bambini normali, ha determinato un aumento medio del tasso glicemico del 0,37 ‰ a mezza ora dall'iniezione e persistente per circa un'ora.

Un'azione iperglicemizzante degli estratti timici era già stata riscontrata da MESSINI e POLI nel 1930 (¹⁵³). Secondo quanto gli AA. hanno riferito, inoculando nei conigli estratti acquosi di timo, da loro stessi preparati, trovarono, alcune ore dopo l'iniezione, un'iperglicemia non molto elevata, ma costante, non accompagnata da glicosuria, persistente per alcune ore e preceduta da una lieve ipoglicemia; in coincidenza con l'elevazione del tasso glicemico si aveva una diminuzione del fosforo organico del sangue. Nell'anno successivo MESSINI (¹⁵⁴) osservò che se dopo qualche ora dall'iniezione di estratto timico, si inietta adrenalina, l'iperglicemia era molto più intensa, per cui anche non volendo parlare addirittura di sinergismo, sembra che le due sostanze rinforzino a vicenda la loro azione. Se invece l'iniezione di adrenalina veniva praticata contemporaneamente a quella di estratto timico, l'iperglicemia conseguente era notevolmente più bassa, talora mancava del tutto: si verificava in sostanza una inibizione dell'iperglicemia adrenalina. In cifre: mentre con l'iniezione della sola adrenalina la glicemia saliva del 150-250% al di sopra del valore normale, con la somministrazione contemporanea di estratto timico e di adrenalina l'aumento era solo del 17-70%. L'autore pensò perciò che dagli estratti timici fosse possibile ottenere sia un'azione iperglicemizzante che una ipoglicemizzante: la prima delle quali sarebbe determinata da sostanze di provenienza dalla corticale timica, di natura linfoide. Tale asserto era in relazione con i risultati delle ricerche di COPPO (¹⁵⁵) secondo le quali l'estratto di linfonodi eleverebbe il tasso glicemico in coincidenza con una diminuzione del fosforo ematico, ma senza la capacità di inibire l'iperglicemia adrenalina. Tale capacità sarebbe perciò da attribuirsi ad una seconda sostanza diversa, presente negli estratti, di natura probabilmente ormonale. L'azione antagonista all'adrenalina era stata invocata da MESSINI e COPPO (¹⁵⁶) in seguito al reperto che gli estratti timici somministrati ai

conigli, sono in grado di attenuare la comparsa delle lesioni ateromatose conseguenti all'inoculazione continua di adrenalina. Poichè generalmente si ammette che l'adrenalina provochi un'ipercolesterinemia, all'eccesso della quale si è da taluni autori fatta risalire la causa delle ateromasie arteriose, gli stessi MESSINI e POLI ⁽¹⁵⁷⁾ hanno indagato anche l'azione combinata dell'estratto timico e dell'adrenalina sul tasso colesterinamico. Trattando conigli separatamente con le due sostanze suddette, trovarono che all'iniezione degli estratti timici seguiva una diminuzione della colesterina nel sangue abbastanza rilevante, massima dopo 4-5 ore dall'iniezione; mentre all'iniezione di adrenalina faceva seguito un'ipercolesterinemia non molto elevata, ma evidente e ben constatabile dopo due ore dall'iniezione. L'azione combinata delle due sostanze dimostrò assenza sia dell'ipercolesterinemia adrenalinica sia della netta ipocolesterinemia timica: le curve del tasso colesterinico degli animali trattati presentavano un decorso analogo a quello dei controlli. Tali ricerche, secondo gli autori che le hanno eseguite, sarebbero in rapporto con la teoria della duplice secrezione ormonale del timo, corrispondente alla duplice struttura del lobulo timico ed inoltre, tenuto conto dell'influenza esercitata da alcune sostanze, quali la colina, sul tasso colesterinamico, potrebbero fornire utili riferimenti circa la natura dei principi attivi del timo. Tali ricerche non sono state dall'autore stesso ulteriormente sviluppate, non ci sembra che ad esse possano facilmente collegarsi i risultati di BOMSKOV, in quanto gli estratti preparati da quest'ultimo erano ottenuti con solventi dei lipoidi e non in soluzione acquosa; è probabile in ultima analisi che le azioni fisiologiche rilevate in queste esperienze possano essere di natura aspecifica.

IV. — RAPPORTI DEL TIMO CON LE ghiANDOLE A SECREZIONE INTERNA.

Per quanto non è affatto dimostrato che il timo sia esso stesso una ghiandola a secrezione interna, è tuttavia certo che dimostra una spiccata sensibilità all'azione di stimoli ormonali. Abbiamo già avuto occasione di accennare nel corso della nostra trattazione ad alcune influenze reciproche tra il timo e questa o quella ghiandola endocrina, cercheremo ora di esporre organicamente, per quanto lo consenta la complessità dei rapporti riscontrati, gli aspetti più significativi della questione.

a) *Surreni.*

A proposito della G. A. S. di Selye, abbiamo visto come l'acuta atrofia del timo, che si riscontra in tale manifestazione, sia chiaramente sotto l'influenza delle ghiandole surrenali. Il rapporto timo-surreni era tuttavia già noto da lungo tempo. Sembra che SOLI sia stato il primo a riportare, nel 1909 ⁽¹⁵⁸⁾, che negli animali da esperimento timectomizzati si poteva riscon-

trare una modica ipertrofia delle surrenali. In tempi molto più recenti GERSHON-COEN ed altri ⁽¹⁵⁹⁾ trovarono che le ghiandole surrenali erano nettamente ipertrofiche nei giovani ratti maschi, nei quali era stata provocata la atrofia del timo mediante trattamento con raggi X. ROWENTREE invece ⁽¹⁶⁰⁾ riportò nel 1935 che la somministrazione dell'estratto di Hanson provocava nei ratti ipoplasia surrenale.

I reperti autoptici nell'uomo confermarono i dati sperimentali, dimostrando che spesso, nei casi di « stato linfatico », a fianco di un timo ingrandito si ritrovano surreni ipoplasici: tanto che alcuni autori hanno supposto che la morte in tali malati debba essere attribuita ad insufficienza surrenalica. E' stato anche riportato da vari AA. che la surrenectomia bilaterale determina ingrandimento del timo, e che in molti casi di morbo di Addison si riscontra ipertrofia o quanto meno persistenza timica.

Anche i processi rigenerativi del timo, dopo che ne sia stata provocata la involuzione per mezzo dei raggi X, sono chiaramente influenzati dalla corteccia surrenale. Secondo GRÉGOIRE ⁽¹⁶¹⁾, che ha studiato la rigenerazione timica nei ratti, il processo è caratterizzato dalla comparsa verso la 7^a giornata di grandi linfociti basofili che via via, per successive mitosi, proliferano acquistando le caratteristiche dimensioni dei timociti. Anche le cellule del reticolo partecipano ai fenomeni rigenerativi con un caratteristico risveglio di attività mitotica. La surrenectomia accelera la comparsa e lo svolgersi di tali eventi, pur non modificandone la natura qualitativa. Negli animali ai quali erano stati asportati i surreni 24 ore dopo l'irradiazione timica, i processi rigenerativi iniziavano fin dalla 72^a ora dopo l'intervento, giungendo a compimento in un tempo più breve che negli animali di controllo a surreni integri. Discutendo la natura dei fatti avvenuti, GRÉGOIRE tiene ripetutamente a sottolineare che lo stimolo riproduttivo negli elementi linfoidei del timo, conseguente all'asportazione dei surreni, non può essere considerato come la manifestazione di una relazione specifica fra i due organi, in quanto si manifesta ugualmente per tutti gli altri organi linfoidei, riservando un eventuale carattere di specificità solo alle manifestazioni riscontrabili a carico delle cellule reticolari.

A parte queste ultime ricerche istologiche, effettuate in epoca alquanto recente, la conseguenza dei primi risultati sperimentali fu che cominciò ad affermarsi la tesi di un antagonismo funzionale tra il timo e i surreni, sostenuta oltre che dai dati morfologici, anche da interessanti rapporti di natura biochimica. Abbiamo già riferito le ricerche di MESSINI e COPPO, eseguite nel 1932, attraverso le quali gli AA. dimostrarono nei conigli timectomizzati ipercloruremia con diminuzione dei cloruri cutanei e connettivali. Successivamente MARCONI ⁽¹⁶²⁾ nel 1937 trovò negli stessi animali aumento dei cloruri urinari in seguito ad asportazione del timo, e l'instaurarsi di un'ipoclo-

ruremia dietro somministrazione di estratti di timo o di linfonodi. PARHON e WERNER (¹⁶³) nel 1936 dimostrarono invece che l'estratto di Hanson provocava diminuzione della potassiemia. Dato che l'asportazione dei surreni provoca ipocloruremia ed aumento del potassio nel siero e che la somministrazione di ormone corticale induce l'effetto opposto, sembrò alquanto plausibile l'ipotesi che l'azione del timo e dei surreni si esplicherebbe nel senso di un antagonismo reciproco. Si volle studiare allora il decorso dell'insufficienza surrenale negli animali timectomizzati. Le ricerche condotte in proposito da SEGALOFF e NELSON (¹⁶⁴) nel 1939 condussero a risultati completamente negativi: nei ratti timectomizzati l'asportazione dei surreni provocava fenomeni di deficit culminanti con la morte, simili per intensità e durata a quelli riscontrati negli animali di controllo con timo intatto.

Le ricerche dirette a chiarire l'intima natura dei rapporti dei surreni col timo, misero ben presto in evidenza che l'involutione di quest'ultimo è dovuta ad un eccesso di ormone corticale. Fu possibile infatti riprodurre il quadro anatomico somministrando agli animali estratti di corteccia surrenale (¹⁶⁵); una prova più convincente di tale affermazione fu ottenuta da MOON (¹⁶⁶) che riscontrò evidente atrofia del timo dietro somministrazione di ormone surrenotropo ipofisario.

Era stato intanto accertato che l'atrofia timica poteva essere determinata oltre che dagli estratti surrenali e dall'ormone corticotropo, anche dall'estrone (¹⁶⁷). Sorse quindi il quesito se nel meccanismo del fenomeno fosse coinvolta l'attività ormonale dei prodotti interessati, oppure la loro appartenenza al gruppo degli steroli. SCHAEER e BROWN (¹⁶⁸) studiarono perciò l'azione di 11 diverse sostanze steroliche sui ratti surrenectomizzati, giungendo alla conclusione che nessuna delle sostanze sessualmente inerti è in grado di provocare alcuna alterazione timica, sicchè si può affermare che la tossicità degli steroli nei ratti surrenectomizzati sembra seguire parallelamente l'attività fisiologica dei composti impiegati. Nel determinismo dell'involutione timica entrerebbero dunque gli ormoni cortico-surrenali e quelli sessuali; il problema che sorgeva era quello di dare un'interpretazione unitaria all'effetto determinato da due gruppi di sostanze, che, pur essendo chimicamente affini, son diverse nell'attività fisiologica. Si volle perciò approfondire il meccanismo di azione dell'ormone corticotropo ipofisario. Questo infatti determina non soltanto un aumento nella secrezione di ormone corticale da parte dei surreni, ma anche di ormoni sessuali. D'altro canto la somministrazione di ormoni sessuali stimola l'attività ipofisaria, che potrebbe così secernere in maggior copia taluno dei suoi principi, tra i quali la frazione corticotropa. EVANS e MOON nel 1938 (¹⁶⁹), studiando l'attività dell'ormone corticotropo in ratti ipofisectomizzati o castrati, riscontrarono una risposta decisamente positiva in entrambe le serie degli

animali, mentre non si aveva alcun effetto nei ratti surrenectomizzati; conclusero perciò affermando che l'atrofia timica susseguente all'azione dell'ormone corticotropo deve attribuirsi all'aumento nella secrezione corticale, pur non escludendo che possa intervenire, quale meccanismo coadiuvante, un'aumentata produzione di sostanze androgene ed estrogene da parte della corteccia surrenale. Tale supposizione fu dapprima osteggiata da alcuni AA., quali SIMPSON (¹⁷⁰), in quanto in nessuna delle esperienze eseguite da tale autore e da quelli surriferiti, era stato possibile repertare una coincidente stimolazione dei tessuti sessuali accessori (prostata, vescicole seminali, ghiandole di Cowper). Tuttavia, alla luce delle attuali conoscenze sulla fisiologia della corteccia surrenale, non crediamo che possano sussistere validi argomenti contro di essa, dato che è oramai sicuramente accertata la secrezione da parte della corteccia surrenale stessa di sostanze steroidi con attività di ormoni sessuali.

E' importante sottolineare a questo punto che la risposta involutiva alla somministrazione di estratti corticali o di ormone surrenotropo ipofisario si verifica oltre che nel timo, anche nei linfonodi e nella milza. SIMPSON nel 1943 (¹⁷⁰) ha sottoposto ad un'accurata valutazione la reazione timica e quella delle stazioni linfonodali, concludendo che l'effetto sul peso è identico nei due distretti; anche all'esame istologico si dimostrò un'assoluta somiglianza di reazione.

Crediamo di poter affermare che le ricerche sui rapporti timo-surreni abbiano condotto a questo punto ad una svolta decisiva circa l'interpretazione fisiologica del timo, stabilendo in maniera sicura quella parentela con il complesso del tessuto linfoide, che già le ricerche anatomiche avevano messo in luce, e contemporaneamente hanno permesso di incominciare a chiarire il ruolo funzionale di questo ultimo e di quell'elemento che è l'espressione anatomica dell'attività di esso, cioè del linfocito. E' stato dimostrato che non si tratta di un rapporto reciproco di natura endocrina, bensì di un controllo funzionale che i surreni, sotto l'influenza coordinatrice dell'ipofisi esercitano sul timo e sul complesso delle strutture linfoide. La somministrazione di estratto corticale o di ormone corticotropo a topi o a conigli determina già tra la prima e la terza ora il quadro istologico degenerativo a tipo di lisi cellulare dei linfociti nel timo, nei centri germinativi dei linfonodi, nei follicoli Malpighiani della milza, nelle placche di Peyer; nel sangue si instaura una netta linfopenia, mentre il tasso totale delle proteine sieriche aumenta notevolmente [WHITE e DOUGHERTY (¹⁷¹)]. Le alterazioni a carico delle sieroproteine, per quanto non di grande entità, sono altamente significative; il loro aumento è dovuto in particolare alla frazione globulinica con evidente preminenza della gamma-globuline. Tale aumento che si verifica in coincidenza con una dissoluzione dei linfociti, sostiene la tesi che il tessuto linfoide possa essere una delle fonti che prov-

vedono alla sintesi delle proteine sieriche e in particolare delle globuline, assegnando alla funzione ipofisi-corteccia surrenale il meccanismo di regolare tale sintesi alle esigenze dell'organismo (¹⁷²). Torna così a prender forza, ma con ben altra base sperimentale, l'ipotesi di HAMMAR sull'intervento del timo nei fenomeni immunitari data la natura gamma-globulinica degli anticorpi. Vedremo in altro capitolo quali siano gli elementi che permettono oggi di affermare con largo margine di certezza che il tessuto linfoide provveda alla elaborazione degli anticorpi. Ci interessa precisare qui che gli stessi WHITE e DOUGHERTY (¹⁷³), studiando il titolo delle agglutinine nel siero dei conigli immunizzati contro i globuli rossi di montone e trattati con ormone surrenotropo, sono riusciti a dimostrare che anche il tasso degli anticorpi circolanti è chiaramente sotto l'influenza regolatrice del meccanismo ipofisario-cortico surrenalico.

Allo scopo di facilitare l'inquadramento di quanto abbiamo sino ad ora esposto, crediamo opportuno richiamare sinteticamente i concetti attuali sulla fisiologia della corteccia surrenale. Alla corticale surrenale si attribuisce oggi il compito di regolare un complesso importantissimo di funzioni, mediante la secrezione di tre gruppi di ormoni a struttura steroide con caratteristiche chimiche comuni a ciascuno dei gruppi, e si ritiene anche di aver identificato istologicamente la zona della corteccia deputata alla loro elaborazione. Tali gruppi sono:

1) sostanze che regolano il bilancio idro-salino appartenenti chimicamente al tipo degli 11-desossicorticosteroidi, prototipo dei quali è il desossicorticosterone. La secrezione di tali sostanze è attribuito alla zona glomerulare della corteccia, che sembra, almeno nel ratto, godere di una completa autonomia funzionale, regolando probabilmente la sua attività alle condizioni dell'equilibrio idrosalino del complessivo organismo (¹⁷⁴);

2) sostanze che sono ingranate nei meccanismi che regolano la glicogenesi, il metabolismo proteico, particolarmente per quanto riguarda la produzione delle siero-globuline e degli anticorpi, e la resistenza dell'organismo agli stimoli esterni di varia natura che tendono a turbare l'equilibrio, indicati comunemente con il nome di « stress ». Tali sostanze appartengono chimicamente al gruppo degli 11-ossicorticosteroidi, prototipo dei quali è il corticosterone: la zona corticale che sembra deputata alla loro elaborazione è la zona fascicolare, e la secrezione di essi è chiaramente sotto l'influenza regolatrice dell'ipofisi, tramite l'ormone adreno-corticotropo (ACTH) (¹⁷⁵);

3) sostanze con caratteristiche di ormoni sessuali, comprendenti estrogeni, progesterone ed androgeni. Sarebbero secrete dalla zona reticolare e gli androgeni, secondo recenti ricerche, sarebbero anch'essi interessati nel metabolismo proteico (¹⁷⁶).

La messa in luce del meccanismo surreno-ipofisario, quale supremo coordinatore dell'adattamento dell'organismo vivente ai più vari stimoli aspecifici che tentino di spostare l'equilibrio vitale — stress — si deve in gran parte alle ricerche di SELYE e della sua scuola (¹⁷⁷), ricerche che presero le mosse dalla identificazione della reazione di allarme, che come abbiamo detto è una fase della « sindrome di adattamento » che precede l'instaurarsi di uno stato di resistenza dell'organismo allo stress oppure, se quest'ultimo è di notevole entità, la morte. In condizioni normali però il meccanismo suddetto mantiene l'organismo in equilibrio con l'ambiente esterno, senza peraltro indurre reazioni così evidenti come nel caso di violenti stimoli. Secondo l'espressione di SAYERS (¹⁷⁸): « questo meccanismo regolativo mantiene le cellule dei tessuti in uno stato di « eucorticismo » durante le variazioni ambientali e l'esposizione a gradi moderati di stress che l'organismo incontra nella sua esistenza quotidiana ».

Le intime modalità di una tale azione protettiva esercitate dagli ormoni corticali sono tuttora ignote in gran parte, ma un aspetto importante di esse è quello chiarito dalle ricerche di WHITE, DOUGHERTY ed altri, che è esercitato attraverso la lisi degli elementi linfoidei con tutti i conseguenti fenomeni che abbiamo sopra riferito. I dati sperimentali hanno indotto gli AA. suddetti a formulare la tesi che « il linfocita sia una cellula fine dell'azione degli 11- ossi steroidi corticali, in conseguenza della quale si verifica un'ampia gamma di alterazioni nella struttura e funzione del linfocita stesso.

E' stato anche tentato di chiarire il meccanismo della dissoluzione linfocitaria mediante esperienze in vitro, si è visto così che gli steroidi corticali non sono capaci di provocare la lisi dei linfociti del sangue [HECHETER (¹⁷⁹)], o di quelli ottenuti dai linfonodi e sospesi in siero omologo, [ROBERTSON (¹⁸⁰)], mentre sono emersi taluni fatti sperimentali che sostengono l'ipotesi che tale lisi avvenga solo in presenza di un fattore presente nel tessuto linfoide. [HECHETER ed HEILMAN (¹⁸¹)]. Recenti esperienze hanno confermato l'inefficacia degli estratti cortico-surrenali a produrre la dissoluzione dei linfociti nel siero, nel sangue o in soluzioni saline tamponate, mentre tale dissoluzione si verifica in tutti questi veicoli in presenza di omogeneizzati del tessuto linfoide. Studi preliminari sulla natura del fattore sussidiario lo hanno indicato come enzima termolabile associato con la frazione dei « light lipoids » negli omogeneizzati. Tale fattore si è rivelato oltre che nel tessuto linfoide, anche nel tessuto cerebrale e nei muscoli. Circa il suo modo di agire nulla si conosce, tuttavia il fatto che alcuni steroidi come l'estradiolo, dimostrino un'evidente attività linfocitolitica anche in assenza di omogeneizzato di tessuto linfoide, può far pensare che il fattore di questo trasformi qualcuno degli steroidi corticali in una nuova forma più attiva. Questa ipotesi, a preferenza di quella che

suppone un'attività sensibilizzatrice sui linfociti, sostenuta dal fatto che l'etil-testosterone atto a produrre la linfocitolisi in siero, diviene inattivo in presenza di omogeneizzati di tessuto linfoide (¹⁸²).

La reazione litica caratteristica degli estratti corticali si è dimostrata infine notevolmente specifica: infatti in nessun caso sperimentando con singoli steroidi cristallini è stato possibile riprodurre il comportamento caratteristico degli estratti stessi: attivazione in presenza di omogeneizzati di tessuto linfoide. Alcuni di essi, quali l'estradiolo, il 17-idrossiprogesterone, e l'etil-testosterone erano attivi anche nel solo siero, mentre completamente inattivi, anche in presenza di omogeneizzati, furono alle dosi studiate: l'11-desossicorticosterone, il 17-idrossi-11-deidrocorticosterone, il corticosterone, l'11-desossicorticosterone e il suo acetato e l'androsterone.

b) *Gonadi.*

L'ipotesi di una relazione fisiologica tra il timo e le gonadi fu ammessa per la prima volta da CALZOLARI (¹⁸³), il quale in giovani conigli maschi castrati rinvenne un timo notevolmente più grande che negli animali di controllo.

A sostegno della tesi che possa esistere un rapporto tra il timo e gli organi sessuali vengono riportati numerosi ordini di fatti. Innanzi tutto il peso dell'organo in rapporto alle varie fasi della vita sessuale, quali pubertà, gravidanza, allattamento. Sull'argomento, a partire dalle osservazioni di FRIEDLEBEN (¹⁸⁴) pubblicate nel 1858, esiste una letteratura di imponente vastità. Gli studi condotti su materiale autoptico umano hanno dimostrato che il peso dell'organo è in costante aumento fino ai 10 anni, diminuendo poi progressivamente dai 20 anni. Sugli animali da esperimento è stato possibile confermare il dato che il peso medio dell'organo, in rapporto al peso del corpo, aumenta fino all'epoca della maturazione sessuale per poi regredire e lasciare posto all'involutione fisiologica. Da taluno è stato anche studiato, [HAMMAR (¹⁸⁵)] il rapporto volumetrico tra corticale e midollare e da un'analisi delle variazioni relative di tali volumi in rapporto all'attività sessuale, [KINUGASA (¹⁸⁶)] formulò l'ipotesi che la corticale timica e le gonadi agissero antagonisticamente, mentre la midollare e le gonadi agissero sinergicamente. Da numerosi autori (¹⁸⁷) è stato anche riportato che tanto l'accoppiamento che la gravidanza determinano un'atrofia del timo, ed alcuni hanno anche affermato che dopo il parto si può avere una rigenerazione, che si mantiene però entro il limite fisiologico.

L'influenza della castrazione sul peso del timo ha dimostrato (¹⁸³) che negli animali operati questo è ingrandito durante il periodo in cui l'organo sussiste normalmente, mentre la sua involuzione decorre più lentamente, pur

raggiungendo alla fine la stessa intensità. Tali fenomeni sono stati analizzati accuratamente da CHIODI tra il 1938 e il 1940 (¹⁸⁹). Egli trovò che con la castrazione prepuberale si provocava una spiccata ipertrofia del timo. Tale ipertrofia era stata da alcuni AA. riferita ad un aumento del tessuto adiposo nell'organo, dato che la castrazione provoca generalmente un tale effetto nel corpo degli animali. L'esame istologico dimostrò peraltro che la ipertrofia era dovuta ad un aumento del parenchima, non essendovi nessuna marcata alterazione nel contenuto di grasso; non si poté però trarre alcuna conclusione definitiva in merito ad una preponderanza della porzione linfoide nel determinismo dell'ipertrofia stessa. L'atrofia fisiologica iniziava negli animali gonadectomizzati di qualunque sesso, alla stessa età e la curva di diminuzione di peso dell'organo, pur essendo ad un livello maggiore che negli animali normali, mostrava un andamento identico a quella riscontrata in questi ultimi. Pertanto, l'A. concluse che gli organi sessuali e la maturità sessuale non giuocano alcun ruolo nel processo dell'involutione fisiologica del timo.

Prevalentemente negativi sono invece i dati sullo sviluppo delle ghiandole sessuali sugli animali timectomizzati. Il primo ad occuparsi dell'argomento fu PATON (¹⁹⁰) che riportò di aver ottenuto nelle cavie private del timo in epoca prepuberale testicoli più grandi che di norma. In seguito però, su un più vasto lotto degli stessi animali, non fu in grado di registrare variazioni significative nella grandezza delle gonadi maschili, mentre un risultato della natura di quello rinvenuto da prima per le cavie, lo ottenne nei polli. Reperti in accordo con il dato di un'iperplasia delle gonadi dopo timectomia, sono stati riferiti anche da KLOSE e VOGT (¹⁹¹) e LAMPÈ (¹⁹²) per i cani, nonché da ADLER (¹⁹³) per le rane. Da qualche AA. è stato anche sostenuto l'inverso, cioè che le gonadi divengano atrofiche dopo ablazione timica (¹⁹⁴), ma la maggior parte dei ricercatori ha riportato risultati negativi (¹⁹⁵) sì da autorizzare la conclusione che la timectomia non influenza il peso delle gonadi, non previene, non sollecita e non ritarda la maturità sessuale, non modifica la frequenza delle nascite normali. Insomma, a parte l'effetto immediato del trauma operatorio, non è stato dimostrato che abbia qualche effetto sullo sviluppo e la funzione dell'apparato sessuale.

Una chiara influenza sulle gonadi maschili sembra esercitare invece l'atrofia timica conseguente all'irradiazione dell'organo. GERSHON-COEN (¹⁹⁶) ha riportato che dopo irradiazione nei ratti maschi di 48 h. si verificava una completa atrofia del timo, in seguito alla quale si aveva un arresto di sviluppo della porzione spermatogenetica testicolare. Questa sorta di castrazione fisiologica era accompagnata dall'instaurarsi di un tipico quadro ipofisario, caratteristico della castrazione stessa. Le alterazioni erano progressive fino all'età di 100 giorni — età in cui il timo ha raggiunto l'acme

del suo accrescimento — e durante tale periodo tutti i maschi irradiati rimanevano sterili. Successivamente avevano inizio i processi riparativi, per cui nel giro di 50-100 giorni i testicoli erano completamente rigenerati, il quadro ipofisario tornato normale e gli animali erano in grado di fecondare. Analogo trattamento effettuato su femmine non produsse alterazioni anatomiche e funzionali sia nelle ovaie che nella ipofisi; però l'inoculazione di un estratto timico produsse nelle ratte un estro pressochè continuo. Questi fatti indussero gli AA. a pensare che il timo eserciti una funzione antagonista sulle gonadi durante il periodo prepuberale; funzione che verrebbe meno con l'avvento della maturità sessuale, come starebbe a dimostrare la rigenerazione che si verifica nei testicoli degli animali irradiati dopo che questi hanno raggiunto l'età in cui ha inizio l'involuzione fisiologica del timo. Il fatto che dopo asportazione dell'ipofisi si verifica ugualmente atrofia testicolare proverebbe, secondo gli AA. suddetti, che l'influenza timica sulle gonadi si attui tramite l'ipofisi stessa. Il quadro delle alterazioni gonado-ipofisarie conseguenti all'irradiazione del timo, è stato confermato dalle ricerche di SHAY e COLL. ⁽¹⁹⁷⁾ e di GRÉGOIRE ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Abbiamo già riportato in altro capitolo i dati, invero tutt'altro che probativi, sull'influenza che la somministrazione di sostanza timica o di estratti dell'organo esercitano sulle ghiandole sessuali; in sintesi possiamo ora affermare che l'alimentazione con tessuto timico non dimostra di influenzare lo sviluppo e la funzione delle gonadi in modo diverso da quanto può ottenersi con una dieta particolarmente ricca di valori nutritivi, mentre nessun effetto è stato sicuramente dimostrato in seguito alla somministrazione di estratti timici ⁽¹⁹⁸⁾.

Definitivamente accertata appare invece l'azione degli ormoni sessuali tanto maschili che femminili sul timo, che si manifesta con un'atrofia il cui quadro richiama quello conseguente alla somministrazione di ormone cortico-surrenale e si esplica, come hanno chiaramente riportato numerosi AA. ⁽¹⁹⁹⁾, anche sulle stazioni linfatiche e in grado minore sulla milza. Le ricerche in proposito presero origine dai risultati ottenuti con il trapianto di ovaie o di testicoli in animali immaturi, in seguito al quale si manifestava una netta involuzione timica ⁽²⁰⁰⁾. Successivamente fu dimostrato che il quadro atrofico poteva essere determinato anche dagli ormoni sessuali nonchè dai principi gonadotropi ipofisari [KLEIN ⁽²⁰¹⁾]. Dal punto di vista istologico il quadro involutivo, come venne descritto da CHIODI ⁽²⁰²⁾, sarebbe caratterizzato da una considerevole riduzione dei timociti, da una perdita pressochè completa delle cellule epiteliali, e da proliferazione del tessuto connettivo e adiposo, e pertanto non sovrapponibile al quadro dell'involuzione accidentale. Secondo la maggioranza degli AA. ⁽²⁰³⁾ invece, l'aspetto istologico del timo nell'involuzione da ormoni sessuali, dimostrerebbe una scomparsa quasi completa dei linfociti, mentre le cellule epiteliali persistono an-

che in una atrofia di grado spiccato. Anzi ROSS e COLL. ⁽²⁰⁴⁾ hanno riferito che, con inoculazione di estrogeni in ratti, essi hanno trovato nel timo, a fianco dell'atrofia della porzione linfoide, formazioni di strutture cistiche epiteliali in numero di gran lunga maggiore che di norma e di maggior grandezza. Data la somiglianza di tali cisti con lo stadio di preadenoma, gli AA. si sono chiesti se un eccesso di somministrazione di estrogeni prolungato per molto tempo, non avrebbe potuto portare allo sviluppo di tipici timomi. Recenti ricerche di PLAGGE ⁽²⁰⁵⁾, che somministrò ai suoi ratti diproprionato di estradiolo per un periodo lungo fino a 10 mesi, hanno praticamente smentito tale ipotesi: l'A. trovò, nel timo degli animali così trattati, un gran numero di cordoni e cisti epiteliali, ma in nessun caso osservò sviluppo di formazioni neoplastiche.

Lo studio della rigenerazione dei linfociti timici, dopo scomparsa di essi in ratti sottoposti all'irradiazione con raggi X nella regione timica e trattati poi con testosterone, ha permesso a GRÉGOIRE di formulare un giudizio sulle modalità di azione della sostanza in parola. La rigenerazione della corticale timica nei ratti sottoposti a tale trattamento era marcatamente inibita dall'ormone somministrato; all'esame istologico si poteva constatare una scarsissima attività mitotica delle cellule epiteliali non degenerate, scarso numero di linfociti, e particolarmente dei grandi linfociti basofili che di norma sono i progenitori dei timociti; il tessuto linfoide delle stazioni gangliari non presentava alcuna alterazione. L'A. concluse perciò che l'influenza inibitrice del testosterone sulla rigenerazione dei linfociti timici fosse secondaria alle alterazioni delle cellule dell'impalcatura epiteliale e all'indebolimento della loro normale influenza simbiotica sui linfociti stessi. In successive ricerche lo stesso A. ha ribadito tale concetto: affermando che l'effetto sarebbe specifico per il tessuto timico, non riscontrandosi in nessuna altra sede di tessuto linfoide, e che non si tratterebbe di un'azione diretta, di natura cario-clasica, sugli elementi linfocitari del timo e dei gangli linfatici, bensì di una influenza degenerativa sulle cellule della trama epiteliale del timo di una inibizione dell'attività mitotica delle cellule epiteliali non degenerate e secondariamente inibizione del potere rigenerativo dei timociti a causa di indebolimento del potere simbiotico linfo-epiteliale che sarebbe essenziale per la vitalità dei timociti stessi. A prova della sua tesi l'A. ha riportato il fatto che i gangli iliaci, ai quali affluiva la linfa derivante dal luogo dell'iniezione dell'ormone non mostravano traccia di alterazione linfocitaria, non essendovi in essi l'impalcatura epiteliale tipica del timo (vedi N. 18, 21, 161).

L'interpretazione di GRÉGOIRE sembra, alla luce dei risultati ottenuti da numerosi altri AA., peccare di unilateralità; il quadro atrofico interessa anche il resto del tessuto linfoide. Così hanno dimostrato tra gli altri: ANDREASEN ⁽¹⁹⁹⁾ studiando l'influenza degli ormoni sessuali endogeni; CAMERON,

GUTHRIE e CARMICHAEL (²⁰⁶), che hanno riscontrato una riduzione del volume della milza in ratti trattati oralmente con estradiolo o stilbestrolo; CLAVERT (²⁰⁷), che trattando piccioni con propionato di estradiolo, ottenne atrofia della polpa splenica con marcata distruzione dei linfociti ed aumento dei macrofagi. Per passare rapidamente in rassegna le nozioni relative all'effetto dei singoli ormoni sessuali sul timo, occorre risalire alle ricerche di HENDERSON il quale riferì nel 1904 (¹⁸⁷) che nelle mucche la gravidanza determinava una precoce diminuzione del volume timico; tali osservazioni vennero confermate da KNIPPING e RIEDER nelle cavie (¹⁰⁴), da WINIWARTER nel gatto (²⁰⁸), da FULCI nel coniglio (²¹⁰) da HAMMAR (¹⁸⁵) e RONCONI (¹⁸⁷) nella specie umana e più recentemente nelle cavie da JOLLY e LIEURE (²⁰⁹). La maggior parte di questi AA. osservò anche che dopo il parto è possibile una restaurazione del timo, sempre però nei limiti dell'involuzione fisiologica.

A questo proposito riportiamo le osservazioni di FULCI (²¹⁰) che descrisse nel timo in atrofia delle femmine gestanti, delle cellule caratteristiche regolarmente rotonde con nucleo periferico in accrescimento. Le cellule di Fulci si sviluppano al limite interno della corticale a spese dei timociti il cui citoplasma, divenuto ben visibile, si carica di granulazioni eosinofile che molto probabilmente possono essere comparate ai corpi di Foà-Kurloff dei linfociti. BIMES (²¹¹), che ha studiato recentemente l'istochimica di tali cellule, ha creduto di poter concludere che le cellule di Fulci rappresentino uno stadio funzionale di un'attività secretoria dei timociti a tipo merocrino. A parte queste interpretazioni, che mancano di adeguata conferma, il meccanismo dell'atrofia timica nella gestazione è stato poi sicuramente riconosciuto come secondario all'azione dell'eccesso di ormoni sessuali che trovansi in circolo durante la gravidanza. KLEIN (²⁰¹) nel 1936, inoculando urina di una donna gravida o anche prolattina ha provocato atrofia timica negli animali da esperimento. È stato visto in seguito da numerosi ricercatori che tale effetto può essere determinato anche dal testosterone e dall'estradiolo [CHIODI, CARRIÈRE, PLAGGE, URQUIJO, ROSS e COLL. (²¹²)]. Abbiamo già descritto il quadro istologico di tale involuzione e abbiamo visto come presenti notevoli analogie con quello consecutivo all'azione degli ormoni sessuali e quelli cortico-surrenali. Non ci risulta che peraltro siano stati ancora chiariti i rapporti tra gli steroidi sessuali e quelli corticali riguardo all'influenza da essi esercitata sul tessuto linfoide, specialmente tenendo presente l'importante funzione che questi ultimi esercitano sul metabolismo azotato, regolando l'attività di sintesi di una frazione siero-proteica che avviene nel tessuto linfoide stesso. Ci sembra tuttavia quanto mai suggestivo il fatto che gli ormoni sessuali maschili, secondo recenti ricerche, sarebbero anche essi interessati nel metabolismo protidico (²¹³).

c) *Tiroide.*

Dalle ricerche di GUDERNATSCH (²¹⁴) sugli effetti della alimentazione timica nelle larve di anuri e dei molti altri che successivamente si occuparono dell'argomento, prese consistenza l'ipotesi di un antagonismo fisiologico tra il timo e la tiroide, nel senso che l'uno controllasse l'accrescimento corporeo e l'altra la differenziazione e lo sviluppo. Abbiamo già illustrato queste serie di ricerche ed abbiamo visto come i presunti effetti ormonali, attribuiti all'azione del timo, possono oggi considerarsi con molta probabilità di natura aspecifica. Tuttavia l'ipotesi suddetta è stata studiata anche su altro materiale da esperimento ed annovera tuttora convinti assertori. KRIZENEKY (²¹⁵) riportò nel 1933 che la caduta del peso e che si verifica negli animali trattati con preparati tiroidei, poteva essere ridotta finanche del 50%, qualora si fosse somministrato contemporaneamente un preparato di tessuto timico essiccato. In successive esperienze egli si propose di chiarire se l'effetto riscontrato fosse di natura alimentare oppure di natura endocrina e concluse che l'azione protettiva che il timo esercita contro l'effetto ponderale della somministrazione di tiroide, non è di natura alimentare e che l'antagonismo esistente fra i due organi si manifesta soltanto in condizioni di iperattività tiroidea. Dal punto di vista anatomico CALVIN (²¹⁶), nel 1936, trovò che la somministrazione di polvere di tiroide a ratte gestanti provocava la nascita di animali con timo più piccolo, mentre la tiroidectomia, sempre su ratte gravide, portava alla nascita di animali con timo più grande.

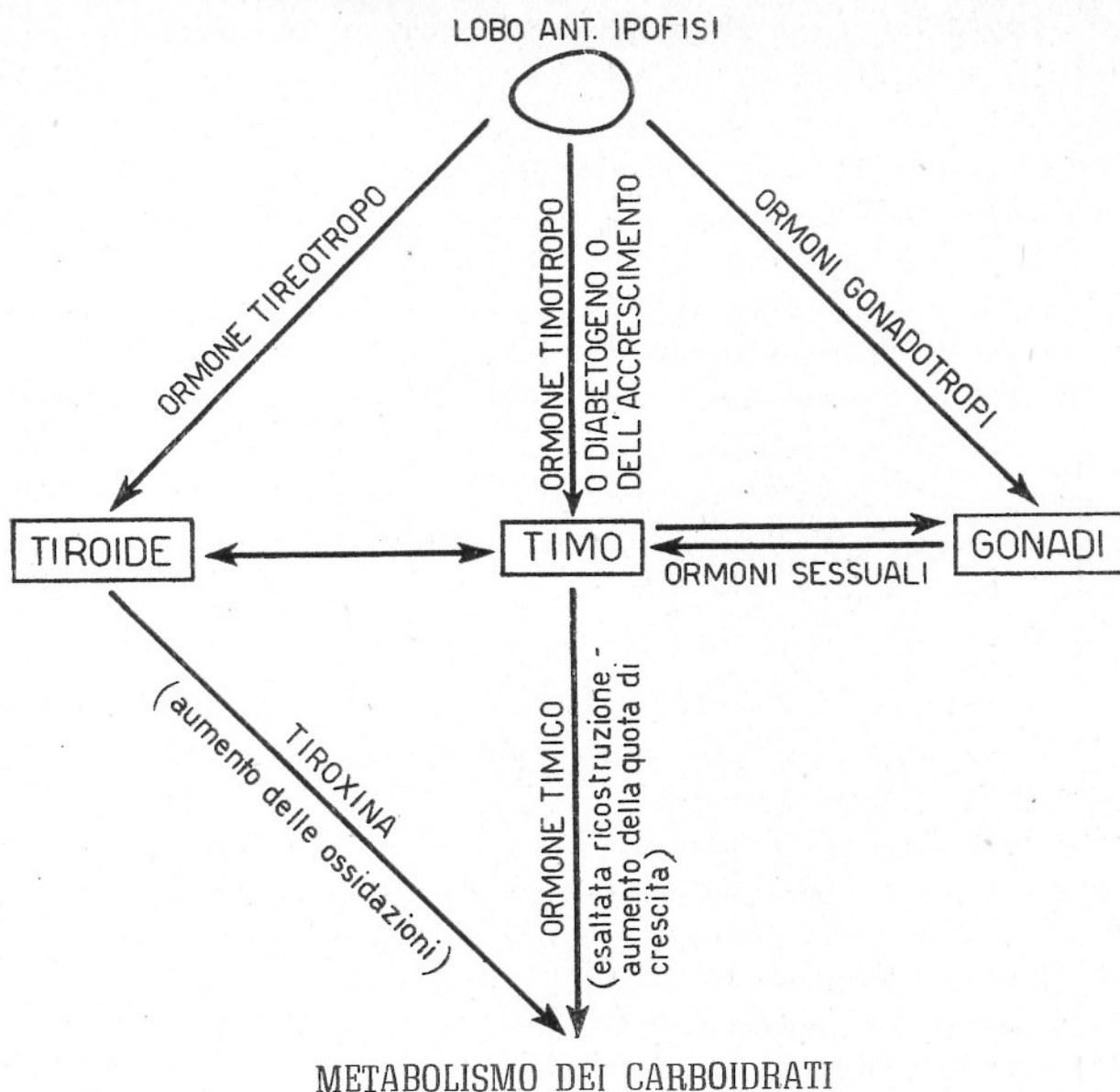
Secondo BOMSKOV (¹²⁶) che, come abbiamo visto, confermò l'attività ormonale del timo sulla crescita dei girini, la relazione tra timo e tiroide avviene attraverso un'influenza esercitata da entrambi gli organi, tramite i loro increti, sul metabolismo degli idrati di carbonio: sicchè la tiroxina regola i processi ossidativi catabolici, mentre l'ormone timico influenza quelli ricostruttivi o anabolici. In contrasto con i risultati di BOMSKOV, che però non sono stati confermati, KLEIN (²¹⁷), che anch'egli ha sperimentato sulle cavie, non registrò alcuna diversità nell'azione della tiroxina in animali normali e in quelli timectomizzati, nè in questi ultimi rinvenne alterazioni istologiche a carico della tiroide. Del tutto opposto al quadro riportato da BOMSKOV, che rilevava degenerazione tiroidea nei suoi animali timectomizzati, sta l'aspetto istologico riportato da COMÇA (¹³⁰) indicante un'accresciuta attività secretrice nelle tiroidi delle cavie timoprive. Recenti ricerche di detto A. (²¹⁸) riferiscono, in accordo con il reperto anatomico, un nettissimo, se pur passeggero, aumento del tasso urinario di creatina nelle cavie timectomizzate.

Non ci sembra che i dati su esposti rivestano i caratteri di un particolare significato in rapporto all'interpretazione del timo come organo a secrezione interna, o per l'esistenza di un diretto e specifico rapporto di questo

con la tiroide. Invece ci sembra interessante mettere in rilievo i risultati ottenuti da WHITE e DOUGHERTY (²¹⁹) studiando l'influenza tiroidea su metabolismo dell'azoto in animali sottoposti al digiuno. Secondo detti AA. mentre l'attività surreno-ipofisaria regolerebbe l'utilizzazione di azoto proveniente dal tessuto linfoide, l'ormone tiroideo ne regolerebbe l'apporto da parte della massa del tessuto muscolare. Nei topini sottoposti a digiuno assoluto per 48 h. gli AA. dimostrarono che l'azoto occorrente a sopperire quello non più introdotto con gli alimenti, veniva desunto da tre fonti diverse: fegato, tessuto linfoide e massa muscolare. Secondo i risultati delle loro esperienze, gli animali surrenectomizzati ricavavano azoto soltanto dal fegato e dalle masse muscolari, quelli tiroidectomizzati dal fegato e dal tessuto linfoide, quelli surrenectomizzati e tiroidectomizzati solamente dal fegato.

d) *Ipofisi.*

Quanto abbiamo già detto a proposito delle altre ghiandole endocrine, ha richiamato talune influenze che la funzione ipofisaria esercita sul timo attraverso la regolazione funzionale dell'attività di dette ghiandole. Un controllo diretto dell'ipofisi sul timo non è oggi ammesso da alcuno; l'eventuale esistenza di un ormone timotropo fu supposta, senza che peraltro potesse essere sicuramente dimostrata, in base a taluni elementi sperimentali e clinici. Alcuni AA hanno asserito di aver riscontrato una precoce involuzione timica negli animali ipofisectomizzati [KAPLAN, HOUSSAY LASCANO-GONZALES (²²¹)], altri una persistenza timica [CUSHING (²²²)] altri infine hanno riferito identici reperti in condizioni opposte, cioè per l'iniezione di estratti ipofisari (²²³). Era stato inoltre riscontrato che sovente nell'acromegalia si rinviene una persistenza timica [secondo AKTINSON nel 54% dei casi (²²⁴)]. Era necessario arrivare alle esperienze di BOMSKOV (²²⁵) per avere i primi elementi precisi di identificazione dell'ormone timotropo. Questi riferì che l'ormone diabetogeno ipofisario non era in grado di esplicare la sua azione quando il timo era stato asportato o sottoposto ad irradiazione con raggi X, e inoltre che il suo preteso ormone lipoideo timico, somministrato a ratti ipofisectomizzati, determinava una netta ripresa dell'accrescimento. Affermò pertanto che l'ormone ipofisario di crescita, l'ormone diabetogeno e l'ormone timotropo debbono intendersi come un'identica frazione dei prodotti dell'attività ipofisaria. L'azione dell'ipofisi sull'accrescimento avverrebbe attraverso l'inibizione del metabolismo ossidativo e la mobilitazione dei carboidrati tramite l'ormone timico. Questo complesso meccanismo venne riassunto dall'A. nel seguente schema:



Anche in questo caso numerosi ricercatori hanno riportato di non essere stati in grado di confermare i risultati di BOMSKOV. ALBERS e ATHANASIOU ⁽²²⁶⁾ hanno riferito di non aver riscontrato alcuna differenza sugli effetti di un estratto ipofisario sul glicogeno epatico nei ratti e nelle cavie, tanto negli animali di controllo che in quelli timectomizzati o irradiati; OBERDISSE ⁽²²⁷⁾ ha constatato analoghi risultati nel cane; ANSELMINO e LOTZ ⁽²²⁸⁾ hanno anche ottenuto risultati negativi studiando gli effetti del *prephysan* e di vari estratti ipofisari sul glicogeno epatico dei ratti. Infine REINHARDT e COLL. ⁽²²⁹⁾ non hanno registrato differenze nell'azione dell'ormone ipofisario di accrescimento tra gli animali timectomizzati e quelli a timo intatto.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, possiamo quindi affermare che non ci risulta esistente un'influenza diretta dell'ipofisi sul timo.

V. — CENNI SULLA COSTITUZIONE CHIMICA DEL TESSUTO TIMICO E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE:

Dopo che MIESCHER (²³⁰) nel 1896 ebbe isolato dalle cellule di materiali purulenti una sostanza proteica ricca di fosforo che chiamò « nucleina » — aprendo in tal modo la via allo studio dei nucleo-protidi — il timo, che ha la prerogativa di offrire notevoli quantità di un tessuto ricchissimo di cellule linfocitarie, la cui massa è in gran parte costituita dal nucleo, è divenuto uno dei materiali di scelta per le ricerche sui nucleoprotidi stessi.

Riteniamo superfluo soffermarci a considerare, sia pure brevemente, la struttura, l'importanza biologica e l'origine delle proteine nucleari, non solo per la vastità dell'argomento, che esula dal nostro tema, ma anche perchè le nozioni fondamentali in merito sono ormai universalmente note, ci limiteremo a ricordare che si era ritenuto dapprima che i nucleoproteidi fossero costituenti caratteristici ed esclusivi del protoplasma nucleare e che quelli a base di d, 2, desossiribosio (DRN) si rinvenissero soltanto nel nucleo delle cellule animali, mentre quelli a base di d, ribosio (RNA) nel nucleo delle cellule vegetali. Oggi con l'applicazione dei moderni metodi di ricerca ed anche di dosaggio intracellulare [reazione di Feulgen per il DRN (²³¹); reazione di Brachet per l'RNA (²³²) apparato di Caspersson (²³³) per il dosaggio intracellulare di entrambi] è stato dimostrato definitivamente: 1) che il nucleo di tutte le cellule, tanto negli organismi vegetali che in quelli animali, contiene nucleoproteidi a base di DRN; 2) che l'acido nucleico a base di ribosio si trova, e talora anche in abbondanza, nel nucleo e nel *citoplasma* di molte cellule vegetali ed animali. (²³⁴).

In base ai risultati conseguiti attraverso l'indagine cito-chimica l'A. ha dedotto brillanti conclusioni circa la funzione naturale degli acidi nucleici: la più suggestiva delle quali è che essi intervengano nella sintesi delle proteine (²³⁵). Questo modo di vedere è sostenuto dal fatto che l'acido ribonucleico si trova nel citoplasma in quantità tanto più elevata, quanto più è intensa la sintesi proteica nel tessuto preso in considerazione. Così per es. negli organismi animali sono particolarmente ricche di RNA nel citoplasma le cellule embrionali, le cellule madri dei globuli sanguigni, le cellule germinali. Il meccanismo di tale azione è stato variamente interpretato, secondo CASPERSSON (²³⁶) i fatti si svolgerebbero con le seguenti modalità: il centro più importante della sintesi proteica sarebbe il nucleo e particolarmente la cromatina, nel senso che la eucromatina presiederebbe alla sintesi delle proteine superiori, in rapporto con i geni, e l'etero-cromatina controllerebbe la elaborazione degli istoni. Questi ultimi si accumulerebbero nel nucleolo per diffondere poi verso il citoplasma; al livello della membrana nucleare gli istoni parteciperebbero alla sintesi di nucleoprotidi a base di ri-

bosio, coniugando con alcuni aminoacidi basici i corpi purinici occorrenti. Elaborati così, i nucleoproteidi citoplasmatici presiederebbero a loro volta alla sintesi delle altre proteine. In appoggio alla teoria di CASPERSSON, che ha suscitato una quantità di discussioni nelle quali non ci addentriamo perchè esulano dal nostro argomento, si può addurre la dimostrazione, ottenuta mediante ultracentrifugazione, in moltissime cellule viventi di minutissimi granuli visibili all'ultramicroscopio, ai quali STERN (²³⁷), con l'aiuto del microscopio elettronico, ha attribuito una forma sensibilmente sferica [CLAUDE (²³⁸) li ha descritti nei virus dei tumori aviarii e nei lieviti; BRACHET e CHANTRENNE (²³⁹) nelle uova di anfibio; BRACHET, FRENER e CLAUDE (²⁴⁰) nelle cellule epatiche e di altri organi]. Questi granuli ai quali CLAUDE dette il nome di microsomi si presentano come organizzazioni ideali per la sintesi delle proteine: corrispondono ai mitocondri o all'ergastoplasma dei citologi — dei quali è noto il ruolo nell'elaborazione del vitello o dei granuli di secrezione — contengono delle catepsine e delle peptidasi che possono, in circostanze favorevoli, realizzare la sintesi di un legame peptidico. Infatti essi sono associati con dei fermenti respiratori che sono eventualmente in grado di assicurare la produzione di energia indispensabile per una tale sintesi endotermica. Infine sono ricchissimi di RNA, il cui ruolo nella funzione sintetica attribuita a tali granuli non è stato ancora sufficientemente chiarito — si è detto che rappresenti una riserva di fosforo (²⁴¹) — ma sulla cui indispensabilità non sembra che sia possibile dubitare: POTTER ed AHLBAUM (²⁴²) hanno infatti constatato che la citocromo-ossidasi e la succino-deidrase dimostrate nei granuli, divengono inattive dopo che questi ultimi siano stati trattati con ribonucleasi. « Le ipotesi sulle modalità di azione dell'acido nucleico nella sintesi delle proteine sono tuttora varie ed incerte, comunque da quanto è stato esposto si può dire che esso non appare più oggi come un misterioso *deus ex machina*, ma come uno dei costituenti funzionali di un sistema destinato alla elaborazione delle proteine stesse ». (BRACHET).

Ci siamo attardati nella descrizione delle ricerche riguardanti il ruolo naturale dei nucleoproteidi perchè ad esse sembrano strettamente collegate le teorie sostenute specialmente dai moderni ricercatori americani, che classificando il timo fra gli organi linfoidei, attribuiscono al complesso di questi ultimi delle funzioni essenziali nel ricambio dell'azoto, alle quali più volte nel corso della nostra trattazione abbiamo fatto cenno.

Lo studio della struttura chimica del timo e degli altri organi linfoidei è senza dubbio alla base dell'interpretazione fisiologica di tali formazioni, ed ha indirizzato le ricerche verso direttrici feconde di risultati quanto mai interessanti. La particolare ricchezza del tessuto timico — e linfoide in ge-

nere — in nucleoprotidi era un dato acquisito da tempo: KLOSE e VOGT già nel 1912 sostenevano che esso intervenisse in qualche modo nella sintesi dell'acido nucleico, e DUSTIN e JOLLY affermarono che esso costituisce per l'organismo una riserva di nucleine, alle quali quest'ultimo può attingere, in conseguenza dei suoi bisogni, in particolari circostanze. L'analisi delle nucleoproteine timiche, effettuate da vari ricercatori [MIRKSY e POLLISTER (²⁴³), MARSKY e RIS (²⁴⁴), V. EULER e COLL. (²⁴⁵)] ha messo in evidenza un alto contenuto in DRN (fino al 60%), una discreta quantità di RNA (12%) e tra gli aminoacidi componenti la frazione istonica una discreta percentuale di tirosina e di triptofano. ANDREASEN ed OTTENSEN (²⁴⁶) con l'aiuto del fosforo radioattivo, hanno dimostrato che nel timo dal 5 al 6% dell'acido nucleico era trasformato in tre ore, contro un tasso di appena l'1-2% nella milza e nei linfonodi durante lo stesso lasso di tempo; essi ritengono pertanto che il timo rappresenti la più importante stazione di linfocitopoiesi. Particolarmente significativi sono gli studi di STERN (²⁴⁷) che dimostrò nelle cellule timiche di vitello molte proteine globulino-simili, nonchè apprezzabili quantità di ribonucleoprotidi. S'intende quale preziosa conferma rappresenta questo risultato per la concezione che il tessuto linfoide, di cui il timo è una delle stazioni più cospicue, abbia il compito di elaborare le globuline, e il ruolo di primaria importanza che esso viene così ad assumere nello svolgersi dei fenomeni immunitari. Abbiamo già avuto occasione di esporre numerosi fatti sperimentali in appoggio a tale teoria la quale, dall'analisi del complesso dei dati suddetti, sembra poggiare su basi quanto mai salde. Ammesso che nel tessuto linfoide avvenga una notevole produzione di anticorpi, si discute oggi in qual *tipo* di cellule linfoide tale elaborazione abbia luogo. DAUGHERTY, CHASE e WHITE (²⁴⁸) ed HARRIS (²⁴⁹) dimostrarono la presenza di anticorpi nei linfociti tissulari di animali immunizzati e ne dedussero che la sintesi avvenisse nei linfociti stessi. La deduzione è, secondo altri AA., per lo meno troppo audace: il fatto che i linfociti contengano anticorpi non vuol dire necessariamente che siano stati essi ad elaborarli; si è detto anche che gli anticorpi prenderebbero origine dalle cellule del reticolo primitivo e si troverebbero ancora nei linfociti in quanto questi ultimi derivano da tali cellule che sarebbero multipotenti [BLOOM (²⁵⁰)]. Una tale concezione è del tutto in antitesi con quanto abbiamo esposto nel primo capitolo, affermando che si ritiene dalla maggioranza degli AA. che le cellule del reticolo sono di natura ectodermica, mentre i linfociti derivano dalla successiva infiltrazione mesenchimale del primitivo abbozzo timico. La questione è tuttora aperta e ci sembra che l'orientamento attuale in proposito venga bene espresso dalle parole di WHITE (²⁵¹) « senza questa ipotesi di lavoro (derivazione dei linfociti dalle cellule del reticolo) diviene difficile intendere la formazione degli anticorpi da parte dei linfociti maturi, che non hanno potere fagocitico, a

meno che non si voglia attribuire ai linfociti la capacità di assumere anticorpi preformati oppure di materiale eccitante la formazione di anticorpi». Secondo quest'ultima ipotesi HARRIS ed ERICH ⁽²⁵²⁾ hanno affermato che l'antigene venga fagocitato e ridotto in frazioni più piccole e solubili: queste secondo gli AA. sarebbero gli aggruppamenti immunologicamente caratteristici degli antigeni originari, i quali passando attraverso la linfa nel tessuto linfoide, finirebbero col penetrare nei linfociti ove avrebbe luogo la sintesi degli anticorpi. Tuttavia HARRIS, RHOADS e STOKES ⁽²⁵³⁾ in vivo, e FAGRAEUS ⁽²⁵⁴⁾ e ROBERTS, ADAMS e WHITE ⁽²⁵⁵⁾ in vitro, non sono riusciti a dimostrare la produzione di anticorpi nel timo, benchè questa struttura contenga un numero altissimo di linfociti. Si è cercato anche di stabilire il ruolo del linfocito nella produzione di globuline immuni, col sottoporre il tessuto linfoide all'azione di agenti lesivi più o meno specifici, cercando di trarre un rapporto tra le variazioni di massa del tessuto linfoide stesso e il livello degli anticorpi circolanti. Sono stati impiegati a tale scopo i raggi X, il gas mostarda ecc. ⁽²⁵⁶⁾: i risultati hanno generalmente messo in evidenza una netta diminuzione del tasso degli anticorpi nelle lesioni del tessuto linfoide, tuttavia si potrebbe anche pensare che tali stimoli possano nuocere al metabolismo generale dei tessuti, determinando così in via aspecifica un disturbo nella formazione degli anticorpi stessi. E' stato anche dimostrato che la carenza di Vit. B₆ determina una marcatissima riduzione del tessuto linfoide con quasi totale scomparsa dei linfociti che vanno soggetti a picnosi, frammentazione nucleare fino alla lisi completa. Parallelamente all'atrofia linfoide è stata messa in evidenza una caduta del tasso degli anticorpi [STOERCH ⁽²⁵⁷⁾]. Pur essendo indiscutibile l'influenza della piridossina, tanto che da alcuni AA. ⁽²⁵⁸⁾ è stato affermato che essa rappresenta un fattore essenziale per il mantenimento dei linfociti, non sembra che questo possa essere un altrettanto valido argomento in appoggio alla tesi della genesi linfocitaria degli anticorpi: in quanto l'azione depressiva sul tasso di questi ultimi potrebbe, anche in questo caso, essere di natura del tutto aspecifica e distinta da quella sul tessuto linfoide, come espressione cioè di una generica alterazione della sintesi proteica in animali in carenza. E' stato infatti dimostrato da AXELRODE e COLL. ⁽⁵²⁾ e da altri ⁽²⁵⁹⁾ che una varietà di deficit vitaminici (tiamina, biotina, acido pantotenico) determinano un evidente nocimento nella sintesi degli anticorpi.

Crediamo opportuno chiudere questa breve rassegna con le parole di WHITE ⁽²⁵¹⁾, che sintetizzano lo stato attuale del problema: « non è stato ancora dimostrato in qual tipo di cellule avvenga la prima sintesi delle glo-

buline immuni in seguito all'iniezione di antigene; sembra possibile che la formazione di anticorpi possa essere un fenomeno generalizzato al S.R.E. Resta tuttavia aperto il problema se la prima molecola di globulina modificata venga elaborata nella primitiva cellula del reticolo, oppure in cellule da essa differenziate ».

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Biologia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) CHIARUGI G.: Trattato di embriologia - Soc. Edit. Libreria Milano (1944).
- 2) Arch. f. mikr. Anat. 73, 1 (1908).
- 3) Amer. Jour. Anat. 78, 139 (1946).
- 4) HAMMAR J. A.: vedi n. 9
G. POLITZER: Zeit. Anat. Entwickl. - 105 (1936).
- 5) Contrib. Embryol. Carneg. Inst. 27, 191 (1938).
- 6) Anat. Rec. 79, 179 (1941).
- 7) TESTUT L.: Anatomia Umana - U.T.E.T., Torino (1933), vol. X.
- 8) Zool. Jahrb. Abat. F, Anat. u. Ontog. XVII, 403 (1902).
- 9) Anat. Heft. Abat. I, H 95, 409 (1906).
- 10) Anat. Heft. Abat. I, H 129, 201 (1911).
- 11) Verhandl. Anat. Gesellsch., p. 65, Berlin (1908).
- 12) LEVI G.: Istologia - U.T.E.T., Torino (1944).
- 13) Acta Anatomica 1, 302 (1946).
- 14) Special Cytology - P. Hoeber inc., N. York (1932).
- 15) Arch. Zool. expér. et gén. sér. 5, T. II, 43 (1932).
- 16) C. R. Assoc. Anat. XIII réunion 10 (1911).
- 17) Arch. d. méd. expér. 7, 513 (1932).
- 18) Arch. Internat. Pharmac. et Thér. 70, 45 (1945).
- 19) JOLLY J.: Arch. d. Anatom. microsc. - Vol. XVI (1915).
MAXIMOV A.: Verhandl. Anat. Gesellsch. - 65 (1908).
HAMMAR J. A.: Ergbn. d. Anat. u. Entwic. - XIX, 1 (1910).
- 20) C. R. de la Soc. de Biol., 106, 644 (1931).
- 21) C. R. de la Soc. de Biol., 138, 131 (1944).
- 22) Am. J. Anat. 81, 369 (1947).
- 23) Am. J. Anat. 84, 457 (1948).
- 24) TOURNEAX & HERMANN: Dict. Encyclop. des soc. méd. - Paris (1887).
- 25) FRIEDLEBEN: Der. Physiol. der Thymusdruse Frankfurt (1885).
- 26) Anat. Anz. 20, 134 (1901).
- 27) Arch. f. Mickr. anat. (1887).
- 28) C. R. de la Soc. de Biol. 45, 417 (1930).
- 29) Bull. de la Soc. méd. - Bruxelles (1908).
C. R. de la Soc. de Biol. 106, 55 (1931).
- 30) Anat. Rec. 75, 275 (1939).
- 31) Proc. Exp. Biol. & Sper. Med. 49, 62 (1942).
- 32) C. R. de la Soc. de Biol. 138, 890 (1944).
- 33) Acta Anat. 3, 6 (1947).
- 34) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 16, 655 (1941).
- 35) Endocrinology 29, 155 (1941).
- 36) C. R. de la Soc. de Biol. 74, 540 (1913).
- 37) Klin. Wochr. 11, 2313 (1929).
- 38) Zeit. Mikros. Anat. Forsch. 44, 425 (1938).
- 39) Endocrinology 21, 169 (1937).
- 40) SELYE H.: J. Clin. Endocrinology - 6, 117 (1946).
SAYERS G., SAYERS M. A., FRY E. G., WITHE A., LONG C. N. H.: Yale J. Biol. & Med. - 16, 361 (1944).

- ⁴¹⁾ Endokrinologie 7, 321 (1930).
- ⁴²⁾ Folia Endocrinol. Japan. 13, 45 (1937).
- ⁴³⁾ HIROTA L. - Folia Endocrinol. Japan. - 13, 69 (1938).
- ⁴⁴⁾ Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 56, 151 (1944).
- ⁴⁵⁾ Jahrb. f. Morph. u. mikr. Anat. 42, 4 (1937).
- ⁴⁶⁾ Zeit. Mikrosk. Anat. Forsch. 43, 23 (1938).
- ⁴⁷⁾ Folia Endocrinol. Japan. - 13, 45 (1937).
- ⁴⁸⁾ Ormoni 2, 289 (1940).
Ormoni 2, 363 (1940).
Ormoni 2, 371 (1940).
- ⁴⁹⁾ GRIFFITH W. H. & WHADE N. J.: J. Biol. Chem. - 131, 567 (1939).
- ⁵⁰⁾ Endocrinology 30, 574 (1942).
- ⁵¹⁾ Hoppe Seyler Zeitschr. Physiol. Chem. 281, 199 (1944).
- ⁵²⁾ Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 67, 416 (1948).
- ⁵³⁾ WEYMEERSCH: Bull. de la Soc. Roy. des Scien. Méd. et Nat. de Bruxelles - 16 (1908).
FIORE & FRANCHETTI: Lo Sperimentale - LVIII, 237 (1914).
- ⁵⁴⁾ DE THYMO: Ticinii regii ex tipog. - Fusi et soci (1845).
- ⁵⁵⁾ Zeitschr. f. exper. path. med. therap. 2, 35 (1905).
- ⁵⁶⁾ Klinik. und Biolog. der Thymus 39^e Congrès de la Soc. allem. de Chirurg. Berlin (1910).
Arch. f. Klinik Chirur. 92, 1125 (1910).
- ⁵⁷⁾ Pathologica 57 (1911).
- ⁵⁸⁾ Amer. J. Physiol. 68, 557 (1924).
- ⁵⁹⁾ Klin. Wochenschr. 7, 166 (1928).
- ⁶⁰⁾ Jahrb. f. Kinder. 129, 88 (1930).
- ⁶¹⁾ C. R. Assoc. des anatomistes XI réunion. Nancy (1919).
- ⁶²⁾ Amer. J. Physiol. 97, 343 (1931).
- ⁶³⁾ Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 29, 36 (1931).
- ⁶⁴⁾ Anat. Rec. 47, 101 (1930).
- ⁶⁵⁾ Amer. J. Physiol. 123, 319 (1938).
- ⁶⁶⁾ Biochem. Zeitschr. 259, 384 (1933).
- ⁶⁷⁾ C. R. de la Soc. de Biol. 127, 1039 (1938).
- ⁶⁸⁾ Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 39, 44 (1938).
- ⁶⁹⁾ Pflügers Arch. f. Physiol. 245, 445 (1942).
- ⁷⁰⁾ C. R. de la Soc. de Biol. 132, 550 (1939).
C. R. de la Soc. de Biol. 127, 903 (1938).
- ⁷¹⁾ Pflügers Arch. f. Physiol. 245, 455 (1942).
- ⁷²⁾ Acta Anat. 2, 275 (1947).
- ⁷³⁾ Endocrinology XX, 343 (1936).
Endocrinology XXI, 659 (1937).
Science 83, 443 (1946).
- ⁷⁴⁾ Rev. de la Soc. Arg. de Biol. 14, 383 (1938).
- ⁷⁵⁾ J.A.M.A. 112, 1680 (1939).
- ⁷⁶⁾ Science 94, 233 (1941).
- ⁷⁷⁾ Hammond Poultry Scien. 21, 116 (1942).
VATTI R.: Boll. Soc. Eustachiana 36, 167 (1938).
- ⁷⁸⁾ Acta Anat. 6, 1 (1948).
- ⁷⁹⁾ Pediatria 37, 1013 (1929).
- ⁸⁰⁾ Pediatria 39, 411, 1931.
- ⁸¹⁾ Morgagni 73, 291 (1931).
- ⁸²⁾ Ormoni 2, 599 (1940).
- ⁸³⁾ Rev. de la Soc. Arg. de Biol. 23, 51 (1947).
- ⁸⁴⁾ Rev. de la Soc. Arg. de Biol. 23, 56 (1947).
- ⁸⁵⁾ Boll. Soc. Ital. di Biol. Sper. 8, 1379 (1939).
- ⁸⁶⁾ Boll. Soc. Ital. di Biol. Sper. 7, 815 (1932).
- ⁸⁷⁾ Endocrinology 24, 503 (1939).
- ⁸⁸⁾ SANDBERG M., PERLA D., HOLLY O. M.: Endocrinology 26, 102 (1940).
- ⁸⁹⁾ Arch. Int. Med. 56, 1 (1935).
- ⁹⁰⁾ Science Supplement. 86, 10 (1937).
- ⁹¹⁾ J. Biol. Chem. 127, 131 (1939).
- ⁹²⁾ Folia Endocrin. Japan. 13, 75 (1938).

- ⁹³) DIAZ-GUERRERO R., THOMSON J. D. & HAINES H. M.: *Amer. J. Physiol.* 151, 91 (1947).
- ⁹⁴) STUTZ V. & VERZAR F.: *Helv. Physiol. et Pharmac. Acta* 5, 52 (1947).
- ⁹⁵) TISSIERES A., VOGT O. & VERZAR F.: *Helv. Physiol. et Pharmac. Acta* 5, 54 (1947).
- ⁹⁶) CASTELLANOS H. & HOUSSAY H. E.: *Rev. de la Soc. Arg. Biol.* 23, 96 (1947).
- ⁹⁷) *Physiol. Rev.* 26, 47 (1946).
- ⁹⁸) *Cancer Research* 7, 141 (1947).
- ⁹⁹) *Neur. Centr.* 20, 597 (1901).
- ¹⁰⁰) *Press. Med.* 29, 327 (1947).
- ¹⁰¹) *Amer. J. Cancer* 27, 421 (1936).
Amer. J. Cancer 30, 308 (1937).
- ¹⁰²) *Amer. J. of Surg.* 54, 149 (1941).
- ¹⁰³) *Brit. J. of Surg.* 33, 201 (1946).
- ¹⁰⁴) *Arch. f. Klin. Chir.* 189, 529 (1937).
- ¹⁰⁵) *Science* 98, 225 (1943).
- ¹⁰⁶) *Proc. Soc. Roy. Med.* 28, 759 (1935).
- ¹⁰⁷) *Biochem. J.* 30, 1668 (1936).
- ¹⁰⁸) *Science* 98, 225 (1943).
- ¹⁰⁹) *Science* 100, 200 (1944).
- ¹¹⁰) *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 57, 69 (1944).
- ¹¹¹) *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 57, 137 (1944).
- ¹¹²) *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 71, 432 (1949).
- ¹¹³) TORULLI & Lo MONACO: *Boll. Acad. Med., Roma* t. XXII (1896-97).
SWEHLA: *Arch. f. exp. Physiol. und Pharmac.* 13, 321 (1900).
PARISOT J.: *C. R. de la Soc. Biol.* 749 (1908).
- ¹¹⁴) Riportati in Roger G. H. e Binet L.: *Traité de Physiologie normale et pathologique* - Masson, Paris (1939).
- ¹¹⁵) *Arch. Entw. Mechan.* 35 (1912).
Am. J. Anat. 15, 431 (1914).
- ¹¹⁶) *Arch. Entw. Mechan.* 37, 183 (1913).
- ¹¹⁷) *Pflügers Arch. f. Physiol.* 198 (1923).
- ¹¹⁸) *J. of exper. Zool.* 25, 135 (1918).
J. gen. Physiol. 1, 33, 305, 473 (1918).
- ¹¹⁹) *Jb Kinderheilk* 83 (1916).
- ¹²⁰) *Ann. Soc. Roy. Sci. méd. et natur. Bruxelles* 71, 104 (1913).
- ¹²¹) *Biol. Bull. Mar. Biol. Labor. Wood's Hole* 33, 116 (1917).
- ¹²²) *Jb. Kinderheilk* 86 (1917).
- ¹²³) *Ann. Soc. Roy. Sci. méd. et natur. - Bruxelles* 72 (1914).
- ¹²⁴) GROBBELS H.: *Z. Biol.* 77, 249 (1923).
SCHLUNS M.: *Z. Biol.* 79, 121 (1923).
- ¹²⁵) *Munch. med. Wochr.* 1, 420 (1921).
- ¹²⁶) *Pflügers Arch. f. Physiol.* 244, 246 (1940).
- ¹²⁷) *Physiol. Zool.* 13, 725 (1942).
- ¹²⁸) *Bioch. Zeitschr.* 223, 100 (1930).
Bioch. Zeitschr. 226, 415 (1930).
Endokrinologie 7, 931 (1930).
- ¹²⁹) *Endokrinologie* 26, 860 (1939).
- ¹³⁰) *C. R. de la Soc. de Biol.* 133, 24 (1940).
- ¹³¹) *J.A.M.A.* 94, 653 (1930).
- ¹³²) *J.A.M.A.* 103, 1425 (1934).
Tr. A. Am. Physicians 49, 252 (1935).
Arch. Int. Med. 56, 1 (1935).
- ¹³³) *Endocrinology*, 22, 335 (1938).
- ¹³⁴) *Endocrinology* 22, 342 (1938).
- ¹³⁵) *Endocrinology* 22, 435 (1938).
- ¹³⁶) EINHORN N. H. & ROWENTREE L. G.: *Science* 84, 2166 (1936).
ROWENTREE L. G., STEINBERG A., EINHORN N. H., SCHAFFER N. K.: *Endocrinology* 23, 584 (1938).
SCHAFFER N. K., ZIEGLER W. M. & ROWENTREE L. G.: *Endocrinology* 23, 593 (1938).
STEINBERG A.: *Endocrinology* 23, 581 (1938).
- ¹³⁷) *Zeitschr. Physiol. Chem.* 217, 167 (1933).

- 138) J. Biol. Chem. 106, 525 (1934).
- 139) J. Biol. Chem. 114, 1 (1936).
- 140) Zeitschr. Mikr. Anat. Frsch. 43, 23 (1938).
- 141) Rev. Soc. Arg. de Biol. 14, 326 (1938).
- 142) Endocrinology, 27, 994 (1940).
- 143) Endocrinology. 29, 483 (1941).
- 144) Carnegie, Institution of Washington Year Book, 37, 334 (1937-38).
- 145) Deut. Med. Wochenschr. 66, 589 (1940).
Z. Klin. Med. 137, 745 (1940).
Pflügers Arch. 243, 611 (1940).
Pflügers Arch. 244, 246 (1940).
Endokrinologie 23, 145, 239, 225 (1940).
Pflügers Arch. 245, 483 (1942).
Pflügers Arch. 245, 493 (1942).
Pflügers Arch. 243, 623 (1940).
- 146) Proc. Soc. exper. biol. & med. 49, 473 (1942).
- 147) Proc. Soc. exper. biol. & med. 51, 201 (1942).
- 148) Klin. Wochenschr. 21, 1100 (1942).
- 149) Klin. Wochenschr. 20, 1190 (1941).
- 150) Acta Anatomica 2, 275 (1947).
- 151) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 23, 282 (1947).
- 152) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 23, 284 (1947).
- 153) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 5, 982 (1930).
- 154) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 6, 319 (1931).
- 155) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 6, 373 (1931).
- 156) Atti del XXXVI Congr. della Soc. Ital. di med. int. - Roma, 1930.
- 157) Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 6, 608 (1931).
- 158) Arch. Ital. di Biol. 52, 353 (1909).
- 159) J.A.M.A. 112, 290 (1939).
- 160) J. Physiol. 85, 162 (1935).
- 161) C. R. de la Soc. de Biol. 134, 271 (1940).
Arch. Int. Pharmacodyn. et Ther. 67, 446 (1942).
- 162) Lo Sperimentale 91, 52 (1937).
Arch. Soc. Biol. 23, 86 (1937).
- 163) C. R. de la Soc. de Biol. 122, 710 (1936).
- 164) Amer. J. Physiol. 128, 475 (1939).
- 165) INGLE D. J., HIGGINS G. M., KENDALL E. C.: Anat. Rec. 71, 363 (1938).
INGLE D. J., MASON H. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 39, 154 (1938).
INGLE D. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 38, 443 (1938).
- 166) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 37, 34 (1937).
- 167) SELYE H., HARLOW C. L., COLLIP J. B.: Endokrinologie 14, Heft 1/2 (1936).
- 168) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 36, 488 (1937).
- 169) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 38, 419 (1938).
- 170) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 54, 135 (1943).
- 171) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 56, 26 (1944).
- 172) SIMONNET H.: Bull. Acad. Med. (Paris) 131, 245 (1947).
DOUGHERTY T. F., CHASE F. H., WITHE A.: Proc. & Med. 56, Soc. Exper. Biol. 28 (1944).
- 173) Endocrinology 35, 1 (1944).
- 174) GREEY R. O.: The Hormones 1, 225 (1948) Academie Press.
CARNES W. H., RAGAN C., FERREBEE J. W., O' NEILL J.: Endocrinology 29, 144 (1941).
SARASON E. L.: Arch. Path. 35, 373 (1943).
- 175) INGLE D. J.: Endocrinology 34, 191 (1944).
GREEY R. O., DEANE H. W.: Ann. of the N. Y. Acad. of Sciences 50, 596 (1949).
- 176) SAYERS J., SAYERS M., LONG C. N. H.: Endocrinology 38, 1 (1946).
- 177) Citiamo: SELYE H.: Endocrinology 21, 169 (1937).
SELYE H.: J. Clin. Endocrinology 6, 117 (1946).
- 178) Ann. of the N. Y. Acad. of Sciences 50, 522 (1949).
- 179) Endocrinology 42, 285 (1948).
- 180) Nature 161, 814 (1948).



- 181) Proc. Staff. Mayo Clin. 20, 310 (1945).
- 182) HECHTER O. & JOHNSON: Endocrinology 45, 351 (1949).
- 183) Arch. Ital. di Biol. XXX (1898-99).
- 184) Frankfurt a. M. literarische Anstalt. 8, 336 (1858).
- 185) Acta Medica Scandinava 59, 79 (1923).
Arch. f. Anat. Physiol. Anat. Abt. suppl. bd. 91 (1906).
- 186) Keijo J. Med. 1, 1 (1930).
- 187) HENDERSON F.: J. Physiol. 31, 222 (1904).
RONCONI T. L.: Pathologica I, 565 (1908-9).
SQUADRINI: Pathologica II, 6 (1909).
- 188) CALZOLARI, vedi n. 183, HENDERSON (187), SQUADRINI (187), HALMANN E. T. & H. A. MARSHALL: Proc. Roy. Soc. Series B. LXXXVIII, 68 (1914).
GOODALL A.: J. Physiol. XXII, 191 (1905).
MARASINI A.: Archivio Ital. di Biol. 53, 419 (1910).
- 189) Boll. della Soc. Argentina di Biol. 14, 222 (1938).
Boll. della Soc. Argentina di Biol. 14, 74 (1938).
Endocrinology XXVI, 107 (1940).
C. R. de la Soc. de Biol. 129, 866 (1938).
- 190) J. Physiol. XIII, 267 (1905).
J. Physiol. XXXII, 28 (1911).
- 191) Beitr. Z. Klin. Chir. LXIX, 1 (1910).
- 192) Med. Klin. VIII, 1117 (1912).
- 193) Arc. f. Entwchlgsmechn. Organ. XL, 1 (1914).
- 194) VALTORTA F.: Annal. di ost. XXXI, 63 (1909).
HART C. & NORDMANN O.: Ber. Klin. Wochenschr. XLVI, 814 (1910).
PIGHINI G.: Riv. Sper. di freniat. XLVI, 1 (1922).
- 195) ANDERSEN D. H.: Physiol. Rev. 12, 1 (1932).
- 196) Amer. J. Roentgenol. 39, 263 (1938).
- 197) J.A.M.A. 112, 290 (1939).
- 198) HEVER E. E.: J. Physiol. 1, 438 (1916).
HOSKINS M. M.: Endocrinology V, 763 (1921).
MORGAN A. H. & GRIERSON C.: Anat. Record XLVII, 101 (1930).
MORGAN A. H.: Anat. record XLIV, 221 (1930).
DENTICKE P. & GRAFF E.: Arch. exp. Pathol. u. Pharm. CXLV, 359 (1929).
- 199) HAMMAR J. A.: Die normale morphologische Thimus im letzten Vierteljahrhundert - J. A. Barth., Leipzig (1936).
ANDREASEN E.: Acta Anatomica 1, 359 (1946).
- 200) DA RE O.: Endoc. e patol. IV 42 (1929).
- 201) Klin. Voch. 15, 371 (1936).
- 202) Endocrinology 26, 107 (1940).
- 203) MAXIMOV A. A. & BLOOM W.: A textbook of histology - W. B. Saunders Co. (1938).
BUTCHER E. O. & PERSIKE E. C.: Endocrinology, 23, 501 (1938).
SMITH P. E.: Anat. rec. 47, 119 (1930).
- 204) J. Path. and Bact. 52, 349 (1941).
- 205) Arch. Path. 42, 598 (1946).
- 206) Com. J. Research. 24, 105 (1945).
- 207) C. R. Soc. Biol. 140, 1015 (1946).
- 208) C. R. Soc. Biol. XLV, 1445 (1926).
- 209) C. R. Soc. Biol. IL, 451 (1930).
- 210) Zentralblatt f. Allgemeine Pathol. 24, 968 (1913).
- 211) C. R. Soc. Biol. 137, 52 (1943).
- 212) PLAGGE: J. Morph. 68, 519 (1941).
CARRIERE G.: C. R. Soc. Biol. 128, 1153 (1938).
URQUIJO: Rev. Soc. Arg. Biol. 17, 434 (1941).
- 213) V. nota 176.
- 214) Vedi nota 115 e Zentr. f. Physiol. XXVI, 323 (1912).
Anat. Record XI, 357 (1917).
Anat. Record XIV, 35 (1918).
- 215) C. R. Soc. Biol. 106, 325 (1931).
- 216) Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 34, 724, (1936).
- 217) Virchows Arch. 301, 736 (1938).

- 218) C. R. Soc. Biol. 138, 775 (1944).
- 219) Endocrinology 41, 230 (1947).
- 220) Rev. Soc. Arg. Biol. X, 241 (1934).
- 221) C. R. Soc. Biol. 117, 463 (1934).
- 222) CUSHING: « The pituitary body and its disorders » - Lippincott, 1912.
- 223) ROUSSY G. & MOSINGER M.: « Physiologie de la région hypothalamo-hypophysaire » in « Traité de physiologie normale et pathologique - Masson ed. Paris, 1939.
- 224) ATKINSON: « Acromegaly » London, John Bale, Sons & Danielson, 1938.
- 225) Klin. Voch. 21, 547 (1942) e i lavori già riportati.
- 226) Klin. Voch. 21, 659 (1942).
- 227) Klin. Voch. 21, 548 (1942).
- 228) Klin. Voch. 20, 1190 (1941).
- 229) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 46, 411 (1941).
- 230) Arch. f. exp. Path. 37, 100 (1896).
- 231) Z. Physiol. 135, 203 (1924).
- 232) Enzymol. 10, 87 (1941).
Acta biol. Belg. 1, 476 (1941).
- 233) Nature 142, 294 (1941).
Nature 143, 602 (1932).
Chromos. 1, 562 (1940).
Chromos. 2, 111 (1941).
- 234) BOIVIN A.: Exposés annuels de biochimie médicale sér. IV, 7 (1944).
BRACHET J.: Embriologie chimique Masson Paris, 1947.
- 235) CASPERSSON T.: Naturwiss. 29, 33 (1941).
KEDROWSKI B.: Z. Zellf. 31, 435 (1941).
BRACHET J.: vedi nota 232.
- 236) vedi nota 233, 235 e CASPERSSON T. & BRANDT K. - Protopl. 35, 507 (1941).
CASPERSSON T., LANDSTROM-HYDEN H. & AQUILOMIS L. Chromos. 2, 111 (1941).
- 237) Biol. Symp. 10, 291 (1943).
- 238) Biol. Symp. 10, 111 (1943).
J. exper. med. 80, 19 (1944).
- 239) Acta biol. Belg. 2, 451 (1942).
C. R. de la Soc. Biol. in stampa.
- 240) Enzymol. 13, 196 (1944).
- 241) WIAME J.: Acta biol. Belg. in stampa.
- 242) J. Biol. Chem. 146, 443 (1943).
- 243) J. Gen. Physiol. 30, 117 (1946).
- 244) J. Gen. Physiol. 31, 1 (1947).
- 245) Arch. Gem. Mineral. Geol. (A) 21, 1 (1946).
Arch. Gem. Mineral. Geol. (A) 22, 13 (1946).
Arch. Gem. Mineral. Geol. (A) 22, 14 (1946).
- 246) Acta Physiol. Scand. 10, 258 (1945).
- 247) Proc. Intern. Physiol. Congr. 17th Cong. 120 (1947).
- 248) Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 57, 295 (1944).
- 249) J. Exptl. Med. 81, 73 (1945).
- 250) Handbook of Hematology 2, 1471 (1938).
- 251) Ann. Rev. of Physiol. XI, 355 (1949).
- 252) J. Exptl. Med. 84, 157 (1946).
- 253) J. Immunol. 58, 27 (1948).
- 254) J. Immunol. 58, 1 (1948).
- 255) J. Biol. Chem. 174, 379 (1948).
- 256) SCHREK R.: Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 58, 285 (1945).
SCHREK R.: Radiology 46, 395 (1946).
SCHREK R.: J. Cellular. Comp. Physiol. 28, 277 (1946).
SCHREK R.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 64, 381 (1947).
CAMERON G.R. & COURTICE F.C. & JONES R.P.: J. Path. Bact. 59, 425 (1947).
- 257) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 62, 88 (1946).
- 258) STOERK H.C., EISEN H.N. & JOHN H.M.: J. exptl. Med. 85, 365 (1947).
- 259) CANNON P.R., CHASE W.E. & WIESELER R.W.: J. Immunol. 47, 133 (1943).