

33. Leonardo TENTORI. — Milza e metabolismo.

Riassunto. — L'A. compie una rassegna sintetica delle osservazioni sperimentali e delle ipotesi formulate dai vari ricercatori che si sono occupati dell'argomento, sulla fisiologia della milza limitatamente ai suoi rapporti con il Metabolismo.

Résumé. — L'A. rapporte les observations expérimentales faites par plusieurs chercheurs sur la physiologie de la rate pour ce qui concerne ses rapports avec le métabolisme, et les hypothèses qu'ils ont avancées à cet égard.

Summary. — The A. reviews the experimental observations and the hypothesis set forth by various research workers on the spleen physiology in relation to metabolism.

Zusammenfassung. — Der Verfasser stellt eine synthetische Zusammenstellung auf, ueber die experimentalen Beobachtungen und Vermutungen verschiedener Forscher, die sich mit der Physiologie der Milz in ihrem Verhaeltnis zum Metabolismus befasst haben.

Bisogna premettere che è in verità un problema assai arduo trarre delle conclusioni sicure dall'esame dei vari problemi presi in considerazione, perchè seri ostacoli si presentano al ricercatore in questo campo: la diversità delle condizioni sperimentali seguite dai vari autori, e i fenomeni di compenso che intervengono a breve scadenza dopo la splenectomia. E' da ricordare infatti che nella cavità addominale degli animali da esperimento frequentemente possiamo ritrovare gangli di tessuto splenico, che sono il risultato di ipertrofia, di metaplasia, o addirittura di neoformazione, che intervengono dopo l'asportazione dell'organo.

1) MILZA E DIGESTIONE GASRO-INTESTINALE

E' noto che durante il periodo della digestione si ha una tumefazione della milza con iperemia considerevole per il maggiore afflusso di san-

gue nel circolo gastro-lienale, e probabilmente anche per l'attività del sistema reticolo endoteliale, che partecipa ai processi di assimilazione e di fissazione delle sostanze estranee. D'altra parte è anche acquisito che sia il digiuno prolungato (Jolly), sia l'alimentazione con cibi variati (Kuczynski) produce delle modificazioni nel tessuto splenico.

L'ipotesi di un concorso diretto della milza alla digestione gastrica, e precisamente dell'intervento nella neo-formazione della pepsina (Bacelli), è stata abbandonata in seguito ai risultati di ricerche più recenti. Per quello che riguarda la quantità di secrezione gastrica, ricordo le ricerche di Kobayashi Magobei ⁽¹⁾ che ha constatato nei cani, con piccolo stomaco alla Paulow, in seguito ad irradiazione con raggi Roentgen della zona splenica, un aumento delle secrezione gastrica; questa azione dei raggi X scompare negli animali splenectomizzati. Anzi l'asportazione della milza provocherebbe in un' primo tempo una notevole diminuzione di questa secrezione.

La iniezione di estratti splenici non ha influenza sulle proprietà del succo gastrico: infatti l'acidità totale, l'acido cloridrico libero, il contenuto in cloro e la digestione pepsinica non subiscono variazioni. Risultati discordanti hanno ottenuto Schliephake e Kronsohn ⁽²⁾, che con la somministrazione di estratti splenici per iniezione o per bocca avrebbero notato a digiuno una piccola quantità di succo gastrico con alti valori di acidità; nonchè Hasegawa Takuro ⁽³⁾, che, nei conigli splenectomizzati, ha trovato un forte aumento della acidità totale e dell'acido cloridrico libero; tale aumento non si verifica somministrando agli animali prima dell'esperimento estratti di milza.

Sui rapporti con la funzionalità gastrica, abbiamo i lavori di Montemartini ⁽⁴⁾, il quale, nei cani splenectomizzati, ha constatato un tempo di svuotamento allungato di 4 o 5 volte rispetto alla norma; tale variazione persisterebbe per circa 200 giorni dopo l'operazione. Lo stesso autore non ha trovato modificazioni della secrezione gastrica dopo lo smilzamento.

⁽¹⁾ Okayama Igakkai Zasshi, 436, 189 (1926).

⁽²⁾ Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 170, 38 (1931).

⁽³⁾ Arb. Med. Fak. Okayama, 6, 68 (1938).

⁽⁴⁾ Boll. Soc. It. Biol. Sper., 3, 1137 (1928).

Circa gli eventuali rapporti tra la milza e la secrezione esterna del pancreas ricordo che nel passato si attribuì ad essa una parte attiva, nel senso che la secrezione del succo proteolitico attivo, da parte del pancreas, sarebbe condizionata dall'assorbimento di prodotti peptonici della digestione gastrica modificati dalla milza: questa era in origine la teoria elaborata da Schiff e sostenuta da Herzen. Numerosi altri si occuparono dell'argomento e in una serie di ricerche misero in evidenza l'influenza favorevole che avevano gli estratti splenici sul potere digestivo del succo pancreatico: Gachet e Pachon ⁽⁵⁾ infatti riferirono che il pancreas di animali splizati presenta una diminuzione del potere digestivo, che peraltro può essere ricondotto alla norma con aggiunta di sangue splenico. Queste stesse esperienze furono poi riprodotte da altri, tra cui Prevost e Battelli, Bellamy, Mendell e Retger, Ciaccio ⁽⁵⁾, ecc.

Camus e Gley ⁽⁶⁾ ammettevano che la trasformazione del tripsinogeno in tripsina poteva essere il risultato di due meccanismi di attivazione: l'uno che si produceva nel canale intestinale, e l'altro intraprancreatico, e precisamente risultante dall'azione di un ormone di origine splenica sul fermento pancreatico in situ. E' ormai noto come questa seconda ipotesi non riscuota più nessun credito, e come invece l'attivazione venga riportata all'intervento di un enzima, enterochinasi, di origine intestinale. Sempre a questo proposito è da ricordare che Delezenne e Frouin ⁽⁶⁾ pensavano che l'attivatore del tripsogeno fosse il calcio, e vedremo in seguito l'importanza della milza nel metabolismo delle sostanze minerali e particolarmente del calcio; tanto più che anche oggi si ammette che i sali di calcio abbiano il potere di attivare la tripsina.

Altri fatti contraddittori alla teoria di Schiff furono riportati da Lombroso e Manetta ⁽⁵⁾, i quali hanno affermato che, in seguito a splenectomia aumenta notevolmente la quantità di succo pancreatico, e da Prym, Inlow, Mollow ⁽⁵⁾, ed altri che dimostrarono che gli infusi di pancreas di animali splenectomizzati digeriscono ugualmente bene l'albmina e la fibrina. Inlow ⁽⁶⁾ poi in particolare obiettò ai sostenitori della teoria di Schiff che tutte le osservazioni di cambiamenti quantitativi e

⁽⁵⁾ Cit. da Vercellana, Fisiologia della milza, I. S. M. (1940).

⁽⁶⁾ Cit. da Traite de Physiologie di Roger et Binet, 4, 175, 241 (1939).

qualitativi della secrezione gastrica e pancreatica possono spiegarsi con i disordini circolatori che la splenectomia apporta al funzionamento degli organi digestivi.

Da ricordare inoltre le esperienze nell'uomo di Da Rin ⁽⁷⁾, che riferisce di avere trovato un aumento notevole, seppure variabile, della capacità lipolitica ed amilolitica del succo pancreatico dopo la contrazione della milza.

In merito ai rapporti con l'intestino ricordo i lavori di Hasegawa Takuro ⁽⁸⁾, che ha trovato nei cani splenectomizzati un aumento dell'alcalinità del succo enterico, mentre in seguito ad iniezione di estratti splenici si verificava un aumento della secrezione ed il ritorno alla norma dell'alcalinità.

Mechtle e Meyer ⁽⁹⁾, notarono dopo la splenectomia atonia intestinale, e Zuelzer ⁽⁵⁾ avanzò l'ipotesi che la milza secernesse un ormone ad azione peristaltica. Dalle esperienze sugli animali si passò anche a tentativi terapeutici nell'uomo con la introduzione in commercio di preparati di milza allo scopo di stimolare la peristalsi intestinale. Ad ogni modo la esistenza di questo ormone non è provata; le iniezioni di estratti di milza potendo esplicare questa azione a causa del loro contenuto in colina.

In conclusione dai risultati fin qui ottenuti dai diversi autori, pure tenendo presente l'importante dato di fatto anatomico dei rapporti circolatori diretti tra la milza e gli organi della digestione, dobbiamo ritenere non ancora definitivamente provata una correlazione fisiologica.

2) MILZA E NUTRIZIONE

Esistono a questo proposito numerose ricerche che dimostrano l'intervento di questo organo nei fenomeni della nutrizione.

Malpighi fu il primo a notare dopo la legatura del peduncolo vascoloso-nervoso della milza, una spiccata voracità negli animali.

Rush, Denis, Dupuytren ⁽⁶⁾ hanno ugualmente constatato questo aumento dell'appetito negli animali splenectomizzati. Così pure Dalton, Flint e Legros ⁽⁶⁾ hanno confermati il fatto in un gran numero di esperienze sul cane e sul ratto.

(7) Clin. Med. Ital., 65, 174 (1934).

Aumento di peso negli animali dopo la splenectomia hanno osservato Denis, Dobson, Van Deen, Stinstra e Collin, Goldschmidt, Pearce, Spitta e May ⁽⁶⁾. Anche Chester Henn negli animali smilzati ha osservato una tendenza all'obesità, ma in un secondo tempo dopo una prima fase in cui si ha dimagramento.

Richet ⁽⁶⁾ in lavori sperimentali ha stabilito l'influenza della milza sul metabolismo e sul valore della razione di mantenimento. Egli ha notato che i cani smilzati devono consumare una quantità molto maggiore di alimento per realizzare l'equilibrio nutritivo corrispondente a quello dei cani normali. Solamente a condizione che si soddisfacesse questo appetito superiore al normale, gli animali splenectomizzati non presentavano alcun disturbo apparente e perfino potevano ingrassare; ma se erano sottoposti a digiuno deperivano più rapidamente. Questa ultima importante osservazione dimostrerebbe che l'aumento delle perdite dei tessuti è dovuto a una disfunzione umorale e non già ad un eventuale disordine delle funzioni digestive. Negli animali splenectomizzati si avrebbe quindi una accentuazione della fase catabolica del ricambio per cui questi animali allo scopo di mantenere il peso hanno bisogno di consumare una maggiore quantità di alimenti rispetto ai cani normali. La milza quindi assicurerebbe una più perfetta utilizzazione degli alimenti ed eserciterebbe una funzione di risparmio sul loro consumo.

Lombroso e Manetta ⁽⁶⁾ hanno cercato di spiegare la denutrizione osservata da Richet nei cani splenectomizzati alla luce delle loro esperienze. Avendo essi infatti osservato un aumento della secrezione pancreatica in questi animali hanno formulato l'ipotesi che anche la secrezione interna del pancreas sia esaltata, con il risultato di un aumento generale del metabolismo.

Ricerche ulteriori sul bilancio degli animali smilzati non hanno confermato questo ipotetico aumento delle combustioni, e non hanno quindi dato una spiegazione alle maggiori perdite. Verzar ⁽⁶⁾ infatti, studiando gli scambi gassosi, non ha trovato modificazioni degne di nota.

3) MILZA E ACCRESCIMENTO

Gli effetti della splenectomia sulla nutrizione sono particolarmente appariscenti quando l'asportazione della milza viene praticata in animali giovani, e tanto più quanto più presto dopo la nascita.

I primi autori che hanno sperimentato in queste condizioni hanno affermato che la milza non esercita alcuna influenza sull'accrescimento e tra questi ricordo Lancereaux, Dastre, Wolferth ⁽⁶⁾. Quest'ultimo, nel ratto splenectomizzato all'età di un mese, non ha osservato altro che una lieve anemia transitoria. Anche Tachigara e Takay ⁽⁵⁾ in giovani cani splenectomizzati hanno osservato una curva del peso analoga a quella degli animali controllo. Alle stesse conclusioni arrivarono ancora Tizzoni ⁽⁸⁾, Henn ⁽⁵⁾, Zimmermann ⁽⁹⁾, Smith e Ascham ⁽¹⁰⁾, Tangl Harald ⁽⁵⁾, Baldassarre ⁽⁵⁾, Oura ⁽¹¹⁾, Pozzan ⁽¹²⁾, Chester Henn ⁽⁵⁾.

Esiste poi tutta una serie di autori che hanno ottenuto risultati opposti. Argaud e Soula ⁽⁶⁾ hanno compiuto una serie di esperienze in animali giovani (cani, conigli e topolini) concludendo che, dopo la splenectomia, regola costante è il ritardo nell'accrescimento.

Ugualmente sviluppo somatico rallentato o più deficiente, diminuzione di peso e talora invecchiamento precoce hanno osservato Colin, Henin, Richet ⁽⁵⁾, Silvestrini ⁽¹³⁾, Binetti ⁽⁵⁾, Vitetti ⁽¹⁴⁾, Peluso, Borrino ⁽⁵⁾, Montemartini ⁽¹⁵⁾, Romeo, Testoni ⁽⁵⁾.

Anche Macciotta ⁽¹⁶⁾ ha constatato dopo splenectomia un ritardo nello sviluppo somatico con notevoli alterazioni a carico dello scheletro per rallentato accrescimento di volume di tutte le ossa con scarso ed irregolare deposito di calcio. Questo autore ha cercato di spiegare i risultati discordanti di altri ricercatori, sostenendo che, per ottenere risultati positivi, occorre operare gli animali precocemente, il più presto possibile dopo la nascita. Una conferma alle ricerche sopra ricordate è stata data da Nishimura ⁽⁵⁾.

Esperimentando su larve di salamandra Kostic e Vlatkovic ⁽¹⁷⁾ hanno osservato un minore accrescimento in quelle smilzate nei confronti delle

⁽⁸⁾ Arch. Sc. Med., cit. in ⁽⁵⁾.

⁽⁹⁾ Zentrbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 21, 1030 (1910).

⁽¹⁰⁾ Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 19, 127 (1921).

⁽¹¹⁾ Zeit. Jap. Chir. Gesell., 36, 107 (1935).

⁽¹²⁾ Arch. Sc. Med., 59, 293 (1935).

⁽¹³⁾ Arch. Ital. Chir., 2, 165 (1920).

⁽¹⁴⁾ Riv. Pediatria, 36, 980 (1928).

⁽¹⁵⁾ Il Policlinico, 36, 70 (1929).

⁽¹⁶⁾ Riv. Clin. Ped., 25, 12 (1927); La Clin. Ped., 10-17, (1928).

⁽¹⁷⁾ Riv. di Biol., 21, 369 (1936).

larve normali di controllo, e specialmente di quelle normali a cui si somministrava milza fresca di mammiferi.

Nelle cavie splenectomizzate Ocaranza ⁽¹⁸⁾, Fukai Shoehei ⁽¹⁹⁾ hanno constatato abbassamento del peso corporeo.

Anche nei conigli smilzati è stata osservata diminuzione di peso da Hrom ⁽²⁰⁾, e da Liberti ⁽²¹⁾.

Voglio inoltre ricordare la constatazione, comune in patologia umana, di segni più o meno manifesti di ritardo o di incompletezza di sviluppo somato-psichico, di infantilismo, di ipoevolutismo in alcune malattie a differente base etiopatogenetica, ma il cui carattere comune è la splenomegalia, quando esse si manifestano in tenera età (ad es.: la malaria, il morbo di Banti, l'ittero emolitico, la cirrosi epatica, la lue con alterazioni splenoepatiche).

In conclusione la maggior parte dei risultati sperimentali, nonchè considerazioni desunte dalla patologia umana deporrebbero per un intervento della milza ai fini di un normale sviluppo somato-psichico.

4) MILZA E METABOLISMO BASALE

Tra coloro che sostengono in base ai loro esperimenti non avere la milza alcuna influenza sul metabolismo basale ricordo Verzar ⁽⁵⁾ che dopo splenectomia trovò un metabolismo basale invariato o modificato di poco, Marine e Baumann, Chavitch ⁽⁵⁾ che ottennero risultati variabili.

Di parere contrario sono Ascher, Danoff, Hauri, Peracchia, Stolz ⁽⁵⁾ che hanno trovato in seguito a splenectomia un aumento del ricambio respiratorio.

Altre ricerche sono state eseguite nell'uomo e negli animali con lo scopo di studiare l'azione della somministrazione di milza o di estratti splenici: Mark ⁽⁵⁾ riscontrò un temporaneo abbassamento dei processi ossidativi e considerò pertanto la milza come un importante organo regolatore del ricambio. Yeney Endre ⁽⁵⁾ osservò che l'estratto splenico è capace di diminuire il ricambio basale di animali sani; Schneider e Nitschke ⁽⁵⁾

⁽¹⁸⁾ Ber. ges. Phys. u. Exp. Parm., 96, 420 (1936).

⁽¹⁹⁾ Okayama Igakkai Zasshi, 48, 1593 (1936).

⁽²⁰⁾ Bull. Int. pol. Sc. Cl. Med., 9-10, 841 (1937).

⁽²¹⁾ Lo Sperimentale, 92, 539 (1938).

avrebbero isolato dalla milza una sostanza, forse di natura ormonica, che abbassa il metabolismo basale anche se questo è aumentato per azione della tiroxina. Secondo altri autori, tra cui Kraus e Zondek ⁽⁵⁾, la causa dell'aumento del metabolismo basale dopo splenectomia andrebbe ricercata nell'eccitamento del simpatico.

Risultati opposti hanno trovato Shapiro, Shepard e Frankel ⁽⁵⁾ che nell'uomo, somministrando preparati di milza e di midollo osseo, non notarono modificazioni del ricambio basale.

In complesso si può dire che molto verosimilmente esistono dei rapporti tra milza e metabolismo basale, per quanto sia difficile stabilirne i confini e la natura.

5) MILZA E RICAMBIO IDRICO

Dopo la splenectomia hanno osservato un assorbimento di acqua più rapido ed una eliminazione più forte Noel Paton, Marcantonio e Montemartini ⁽⁵⁾. Hauri, Takahashi e Danoff ⁽⁵⁾ riferirono che l'aumento di eliminazione idrica che avviene dopo asportazione della milza è soppresso dalla successiva tiroidectomia: si sono pertanto volute mettere in rapporto milza e tiroide quali organi regolatori del ricambio idrico. Queste ricerche sperimentali negli animali hanno trovato conferma nell'uomo, in cui Dresel e Leintner ⁽⁵⁾, dopo splenectomia, osservarono sempre una forte eliminazione di acqua. Sempre dopo smilzamento nel cane Tislowitz ⁽²²⁾ ha trovato un aumento della quantità circolante e della quantità di urina, un bilancio idrico negativo, e una diminuzione del peso corporeo; in un secondo tempo però diminuirebbe la quantità di urina, si avrebbe un aumento del peso corporeo, pur rimanendo sempre alta la quantità di acqua circolante. Anche Fliederbaum confermò che nel cane lo smilzamento produceva un aumento della quantità circolante dell'acqua e considerò la milza come un organo di deposito di acqua.

Con la somministrazione di estratti splenici per iniezione fu dimostrata da Fliederbaum ⁽²³⁾ un'azione antidisidratante, perchè diminuisce la quantità di acqua circolante e viene inibita la diuresi. Anche Mark ⁽⁵⁾

⁽²²⁾ Z. Exper. Med., 95, 708 (1935).

⁽²³⁾ Bull. Intern. Acad. pol. Sc. Sc. Cl. Med. 7-10, 697 (1938); Polskie Arch. Med. Wewn., 16, 83 (1938); Arch. Mal. Coeur, 27, 601 (1934); Polskie Arch. Med. Wewn., 13, 20 (1935).

ha osservato che la iniezione di estratti provoca una ritenzione di acqua; al contrario Schliephake ⁽⁵⁾ non ha ottenuto risultati costanti.

Risultati discordanti, rispetto a quelli che ho ricordato sopra, sono quelli di Agnoli ⁽²⁴⁾ che, dopo splenectomia, osservò una diminuzione della capacità di eliminazione dell'acqua, che scompare dopo la successiva tiroidectomia; però somministrando succo fresco di milza prima di questo secondo intervento, diminuirebbe la quantità di acqua eliminata.

Concludendo nelle ricerche eseguite dai vari autori su questo problema risulta, ad eccezione di qualche dato discordante, che la milza interviene regolando il ricambio idrico.

6) MILZA E RICAMBIO DELLE SOSTANZE MINERALI

Ferro. — E' noto da tempo che la milza è un organo molto ricco in ferro. Asher ⁽²⁵⁾ per primo ha ammesso che quest'organo ha la funzione di regolarne il metabolismo; dello stesso parere sono Eppinger, Vogel e Sollberger ⁽⁵⁾. Queste ricerche però non hanno trovato conferma da parte di Austin e Pearce ⁽⁵⁾.

Accanto ad alcuni autori [Biondi, Schmidt, Askanazy e Abderhalden ⁽⁵⁾] che ammettono, sia pure con qualche riserva, l'importanza della milza nella utilizzazione del ferro per la formazione di nuova emoglobina, ve ne sono altri, tra cui Lauda e Haan ⁽²⁶⁾ i quali negano che essa intervenga nel metabolismo del ferro nell'organismo, e pensano che la ricostituzione della emoglobina avvenga per mezzo di un ferro non visibile istologicamente e circolante di continuo nel sangue. In appoggio a questa ultima ipotesi sta il fatto, come osserva Greppi, che le anomalie nel ricambio del ferro nella patologia umana non sono in rapporto evidente con la milza, nè con il ritmo della emolisi.

Comunque devo ricordare alcuni esperimenti che dimostrano che la splenectomia produce modificazioni del deposito del ferro in altri organi, ed influisce sulla eliminazione di esso dall'organismo.

⁽²⁴⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 9, 399 (1934).

⁽²⁵⁾ Bioch. Zeit., 151, 119 (1924); Ibid., 156, 418 (1925); Ibid., 176, 341 (1926); Ibid., 190, 465 (1927); Ibid., 197, 84 (1928); Ibid., 226, 429 (1930); Ibid., 251, 418 (1932).

⁽²⁶⁾ Wien. Arch. f. inn. Med., 11, 293 (1925); Ibid., 13, 189 (1926); Zeit. Exp. Med., 58, 322 (1927); Ibid., 62, 137 (1928); Ber. uber. d. ges. Physiol., 65, 91 (1932).

Tedeschi ⁽⁵⁾ ha dimostrato dopo splenectomia un aumento della quantità del ferro depositata nel fegato.

Chevalier ⁽²⁷⁾ distingue la emosiderosi in parenchimatosa e macrofagica o interstiziale. La prima, sempre patologica, si considera da eliminazione; ora gli animali smilzati secondo questo autore presenterebbero emosiderosi parenchimatosa, invece quelli non operati emosiderosi macrofagica. Pertanto, secondo Chevalier la milza avrebbe in conclusione l'importante compito di regolare il ricambio del ferro, proteggendo l'organismo dalla siderosi, considerata come deposizione di ferro inutile per l'organismo nelle cellule, e intervenendo invece nella utilizzazione di esso.

Anche per Lepehne e Hirschfeld ⁽⁵⁾ la milza è l'organo principale che interviene nel ricambio del ferro. Questa concezione viene sostenuta dagli autori precitati, in base ad esperienze personali nei ratti, nei quali, dopo pochi giorni dalla splenectomia fu trovata imponente siderosi del fegato e precisamente delle cellule di Kupfer, nonchè una notevole eliminazione di ferro con le urine. Senonchè questi reperti furono impugnati da Lauda, Haam e Schwarz ⁽⁵⁾ in base alla considerazione che non solo la splenectomia ma anche la anemia emolitica infettiva dei ratti smilzati porta ai medesimi risultati. Altri autori infatti, tra cui Kreuter e Chevalier ⁽⁵⁾ non riuscirono ad ottenere analoghi risultati adoperando animali diversi (scimmie, cavie, piccioni), nonchè gli stessi Lauda e Haam dimostrarono che in animali non splenectomizzati, in cui era stato possibile produrre una anemia infettiva, si trovò nel fegato un grado siderosi uguale a quello che si poteva mettere in evidenza negli animali splenectomizzati.

D'altra parte devo ricordare anche tutta una serie di ricercatori, che studiando il contenuto in ferro nel fegato dopo splenectomia lo trovarono aumentato: Freytag ⁽²⁸⁾, Migay e Petroff ⁽²⁹⁾, Fukui Tomio ⁽³⁰⁾, Hamazaki e Aibara ⁽³¹⁾, Okuye Toshio ⁽⁵⁾, Suarez Lopez ⁽³²⁾, Schmidt ⁽⁵⁾.

Studi sul comportamento della eliminazione del ferro dopo asportazione della milza sono stati compiuti da Asher e Nakajane ⁽⁵⁾, Grossen-

⁽²⁷⁾ Presse Med., 63, 691 (1923).

⁽²⁸⁾ Zentralbl. f. ges. Path., 19, 983 (1908).

⁽²⁹⁾ Arch. f. mikroskop. Anat., 97, 54 (1923).

⁽³⁰⁾ Bioch. Zeit., 174, 146 (1926).

⁽³¹⁾ Okayama Igakkai Zasshi, 40, 2189 (1928).

⁽³²⁾ Rev. Espan. Biol., 3, 5 (1934).

bacher ⁽³³⁾, Zimmermann ⁽⁵⁾, Chevalier ⁽²⁷⁾, Bayer ⁽⁵⁾, Fukui Tomio ⁽³⁰⁾, Lauro ⁽⁵⁾, che trovarono tutti una maggiore eliminazione.

Risultati opposti furono invece riferiti da Irger ⁽³⁴⁾ e da Haam; risultati variabili ottennero Pearce, Austin e Pearce, Krumbhaar e Frazier ⁽⁵⁾.

In conclusione risulta provato che la milza ha la funzione di organo di deposito del ferro esogeno ed endogeno, perchè la maggioranza dei ricercatori che si sono occupati dell'argomento hanno potuto dimostrare, dopo splenectomia, una attività vicariante da parte del fegato, per ciò che riguarda la funzione di deposito, e una maggiore eliminazione di ferro specialmente con le feci.

Viene invece ancora discusso se la milza abbia parte nel ricambio del ferro, nel senso di una vera e propria assimilazione. A questo proposito è da notare che, essendo ormai opinione concorde che il ricambio del ferro si svolga fondamentalmente nell'ambito del sistema reticolo endoteliale, appare logica conseguenza ammettere che parte prevalente vi abbiano il fegato e la milza, come quegli organi che sono tra i più ricchi in elementi reticolo endoteliali.

Calcio. — La maggior parte degli autori che hanno indagato sul rapporto tra milza e ricambio del calcio hanno concluso che la splenectomia produce un aumento della calcemia, e un aumento della eliminazione del calcio con le urine e con le feci. Abelous, Moog e Soula ⁽³⁵⁾, Sirca ⁽³⁶⁾, Paolini ⁽³⁷⁾, Nishimura ⁽³⁸⁾, Stchedrowitzky e Seltzer ⁽⁵⁾ Miwa Taro ⁽³⁹⁾, Kaneko Hikosaburo ⁽⁴⁰⁾, Iwado Masata ⁽⁴¹⁾, Donati ⁽⁴²⁾, Princigalli ⁽⁴³⁾,

⁽³³⁾ Zentralbl. f. allg. Pathol., 20, 409 (1909).

⁽³⁴⁾ Amer. J. Dis. of Child., 31, 335 (1926).

⁽³⁵⁾ C. R. Acad. Sc., 178, 2006 (1924).

⁽³⁶⁾ Folia Clin. chim. e microsc., 1, 306 (1926); Studi Sassaresi, 5, 121 (1927).

⁽³⁷⁾ Giorn. Clin. Med., 9, 589 (1928).

⁽³⁸⁾ Fol. endocr. Jap., 4, 55 (1928).

⁽³⁹⁾ Keijo Journ. Med., 3, 403 (1932).

⁽⁴⁰⁾ Jap. Journ. Med. Trans. IV Pharm., 8, 123 (1934).

⁽⁴¹⁾ Arch. Med. Fak. Okayama, 4, 356 (1935).

⁽⁴²⁾ Arch. Sc. med., 59, 641 (1935).

⁽⁴³⁾ Ann. ital. Chir., 15, 719 (1936).

Sechi ⁽⁴⁴⁾, Maione ⁽⁴⁵⁾, De Vincentiis ⁽⁴⁶⁾, hanno tutti riferito di avere accertato nei loro esperimenti un aumento più o meno duraturo della calcemia, che però dopo 15 o 20 giorni ritornava alla norma, sia per una aumentata eliminazione del calcio, sia per un meccanismo di compenso. Alcuni altri autori tra cui Miwa Taro ⁽³⁹⁾, Donati ⁽⁴²⁾, Schultze e Mayer ⁽⁵⁾, hanno voluto altresì spiegare questo fatto ammettendo l'esistenza di un ormone splenico regolatore della calcemia. La milza anzi, sotto questo punto di vista, sarebbe antagonista alle paratiroidi, mentre invece avrebbe un'azione sinergica a quella del timo, i cui estratti come è noto abbassano il tasso del calcio ematico.

Interessanti, e da ricordare, sono le osservazioni di Schonbauers ⁽⁴⁷⁾ che negli animali smilzati trovò un ritardo nella formazione del callo osseo delle fratture provocate, e le ricerche di Pacettos ⁽⁴⁷⁾ che con iniezioni quotidiane di tessuto splenico fresco ottenne un acceleramento nella formazione dell'osso.

Devo però ricordare anche che alcuni altri autori, tra cui Brougher ⁽⁴⁸⁾, Bouisset e Duclos ⁽⁴⁹⁾, Filippini ⁽⁵⁰⁾, hanno osservato al contrario, dopo splenectomia, una ipocalcemia più o meno duratura. Beznak ⁽⁵⁾ infatti ha trovato una diminuzione della calcemia del 20-30% del tasso normale, e che persisteva per 5 o 6 giorni dopo l'operazione. Hall e Ablahadian ⁽⁵⁾ hanno avuto persino una diminuzione del 50%. Anche Bouisset e Duclos ⁽⁴⁹⁾, Parhon e Derevici ⁽⁵⁾ nei cani splenectomizzati hanno trovato un lieve abbassamento della calcemia che poi ritornava alla norma nello spazio di 30-50 giorni.

Non mancano infine coloro [Underhill e Gross ⁽⁵¹⁾, Brevitch ⁽⁵²⁾] che ritengono che la milza non abbia nessuna influenza sul metabolismo

⁽⁴⁴⁾ L'Ateneo Parm., 10-257, 319 (1938).

⁽⁴⁵⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 16, 66 (1941).

⁽⁴⁶⁾ Fol. Med. Napoli, 27, 449 (1941).

⁽⁴⁷⁾ Citati in ⁽⁴⁶⁾.

⁽⁴⁸⁾ Am. J. Physiol., 92, 648 (1930).

⁽⁴⁹⁾ C. R. Soc. Biol., 113, 1358 (1933).

⁽⁵⁰⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 9, 69 (1934).

⁽⁵¹⁾ J. Biol. Chem., 81, 163 (1929).

⁽⁵²⁾ Acta Pathol., 3, 38 (1939).

del calcio, in base ai loro esperimenti, in cui non osservarono alcuna variazione della calcemia dopo asportazione dell'organo.

Anche l'azione degli estratti splenici è stata studiata: Sirca ⁽³⁶⁾, Donati ⁽⁴²⁾, Sechi ⁽⁴⁴⁾, hanno osservato un ritorno ai valori normali della ipercalcemia consecutiva a smilzamento dopo somministrazione di estratti splenici o dopo trapianto di milza. Ipocalcemia e contemporaneo aumento di calcio totale e del calcio scheletrico ottennero tra gli altri, Reiss, Winter, e Halpern ⁽⁵³⁾, Kaneko Hokosaburo ⁽⁴⁰⁾, Iwado Masata ⁽⁴¹⁾, Marx ⁽⁵⁴⁾, Tuzioka Sinsaku ⁽⁵⁵⁾. La ipocalcemia ottenuta seguendo questo metodo sarebbe dovuta ad un aumento del calcio in deposito nell'organismo e il meccanismo di azione andrebbe ricercato in un principio contenuto nella milza regolatore del metabolismo del calcio. Ipercalcemia al contrario, dopo introduzione di estratti splenici, hanno trovato Hall e Ablahadian ⁽⁵⁾.

In conclusione i risultati ottenuti dai vari ricercatori sono discordanti e talora opposti; inoltre è da tenere presente che il semplice atto operatorio (laparatomia esplorativa) in narcosi, senza asportazione della milza è capace di provocare un aumento transitorio della calcemia.

Potassio. — Dopo splenectomia questo elemento diminuirebbe nel siero di sangue, dimostrando in tal modo il comportamento antagonistico rispetto al calcio. Il fatto è stato accertato da Donati ⁽⁴²⁾, e da De Vincentiis ⁽⁴⁶⁾; risultati opposti avrebbero invece ottenuti Bouisset e Duclos ⁽⁴⁹⁾, Sirca ⁽³⁶⁾.

Sodio. — Che la milza intervenga nel regolare il metabolismo di questo elemento attraverso un ipotetico ormone, pensano Sirca ⁽³⁶⁾, Paolini ⁽³⁷⁾ e D'Avos ⁽⁵⁾, per quanto nelle loro esperienze abbiano ottenuto dei risultati discordanti. Il primo infatti avrebbe osservato nei conigli smilzati un abbassamento dei valori del sodio, gli altri al contrario un aumento.

Magnesio. — Secondo De Vincentiis ⁽⁴⁶⁾ il contenuto ematico del magnesio del cane dopo la splenectomia non subisce variazioni.

Cloro. — Schliephake e Probst ⁽⁵⁶⁾ hanno studiato nell'uomo l'azione

⁽⁵³⁾ Endokrinol., 5, 230 (1929).

⁽⁵⁴⁾ Zeit. Chir., 208 (1936).

⁽⁵⁵⁾ Arb. Med. Fak Okayama, 5, 229 (1937).

⁽⁵⁶⁾ Klin. Woch., 2, 1863 (1932).

degli estratti di milza sul metabolismo del cloro ed hanno osservato una diminuzione della eliminazione.

Rame. — A questo proposito ricordo le osservazioni di Sandberg e Perla ⁽⁵⁷⁾ che in ratti splenectomizzati trovarono una maggiore eliminazione del rame, ed uguale constatazione fecero nei conigli smilzati.

Fosforo. — Scarse sono le osservazioni a questo proposito: Zancan ⁽⁵⁷⁾ studiando i disordini del ricambio lipoideo dopo splenectomia ha trovato un aumento del fosforo lipoideo. De Vincentiis ⁽⁴⁶⁾ sperimentando nel cane dopo splenectomia trovò in alcuni casi un leggero aumento del tasso del fosforo nel sangue. De Luca ⁽⁵⁸⁾, infine ha dosato dopo splenectomia le frazioni del fosforo ematico ottenendo un aumento, e ha concluso che la milza dee esercitare un'azione regolatrice del fosforo ematico, forse attraverso la partecipazione del Sistema Reticolo Endoteliale.

In conclusione si può dire che la milza interviene nel ricambio di alcune sostanze minerali e principalmente del ferro e del calcio, forse attraverso un meccanismo ormonico.

7) MILZA E METABOLISMO DEI GLICIDI

Numerosi autori si sono occupati dell'argomento: da un lato sono state studiate le variazioni del glicogeno epatico e della glicemia negli animali dopo smilzamento, dall'altro ricerche sono state eseguite nell'uomo e negli animali allo scopo di mettere in evidenza l'azione dovuta alla somministrazione di estratti splenici.

Verdozzi ⁽⁵⁹⁾ fu uno dei primi ad ammettere l'importanza della milza nel ricambio dei glicidi; infatti, dopo splenectomia negli animali, egli riferì di avere osservato un accumulo di glicogeno nel fegato. Questi risultati furono in seguito confermati da numerosi altri tra cui Salvatore, Vitetti ⁽⁵⁾, Togawa Tokuij ⁽⁶⁰⁾.

Risultati opposti e cioè diminuzione del glicogeno epatico hanno ottenuto Murao ⁽⁶¹⁾ e così pure Fuijwara Keizo ⁽⁶²⁾. Zorzi ⁽⁶³⁾ infine ha

⁽⁵⁷⁾ Arch. Sc. Med., 63, 319 (1937).

⁽⁵⁸⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 17, 143 (1942).

⁽⁵⁹⁾ Arch. Fisiol., 14, 81 (1916).

⁽⁶⁰⁾ Bioch. Zeit., 109, 1 (1920).

⁽⁶¹⁾ Fol. Endocrin. Jap., 6, 23 (1930).

⁽⁶²⁾ Bioch. Zeit., 256, 384 (1932); Ibid., 259, 203 (1933).

⁽⁶³⁾ Arch. Farm. Sperim., 58, 253 (1934).

trovato dopo splenectomia una diminuzione del glicogeno epatico transitoria, solo nei primi giorni dopo l'intervento, dopo di che si raggiungono nuovamente i valori normali.

Una schiera più vasta di ricercatori si è occupata di indagare le variazioni della glicemia dopo smilzamento o dopo la legatura dei vasi splenici. La maggior parte di essi constatò iperglicemia a digiuno, alimentare o da carico, e di durata più o meno lunga; tra questi ricordiamo Norma ⁽⁶⁴⁾, Marino ⁽⁶⁵⁾, Komuro ⁽⁶⁶⁾, Marx ⁽⁶⁷⁾, Crocetta ⁽⁶⁸⁾, Flaum e Schlesinger ⁽⁶⁹⁾, Fuziwara Keizo ⁽⁶²⁾, Suno ⁽⁵⁾, Rathery e Cosmulesco ⁽⁷⁰⁾, Fiessinger e Cattani ⁽⁷¹⁾, Miyamoto Gisaku ⁽⁷²⁾, Jussin e Koslowa ⁽⁵⁾, Del Zoppo ⁽⁷³⁾, Zorzi ⁽⁶³⁾, Horsters ⁽⁷⁴⁾, Pennetti ⁽⁵⁾, Ligas ⁽⁵⁾, ecc.

Secondo Rubegni ⁽⁷⁵⁾ la splenectomia diminuisce la tolleranza ai glicidi, secondo Tateishi Chikara ⁽⁷⁶⁾, fa aumentare la eliminazione dello zucchero.

Non mancano anche questa volta i risultati discordanti: nessuna differenza infatti per quel che riguarda la curva glicemica, sia a digiuno che alimentare negli animali normali e smilzati, hanno trovato Narahara Kenshow ⁽⁷⁷⁾, Hidekazu Tanaka ⁽⁷⁸⁾, Quaranta ⁽⁵⁾, Blinova ⁽⁷⁹⁾, Solari-no ⁽⁸⁰⁾, Gasparini ⁽⁸¹⁾.

⁽⁶⁴⁾ Okayama Igakkai Zasshi, 430, 1125 (1925); Ibid., 428, 929 (1925); Ibid., 442, 1185 (1926); Ibid., 39, 1041 (1927).

⁽⁶⁵⁾ Riv. Patol. Sper., 6, 45 (1936); Probl. d. nutr., 3, 1 (1926)

⁽⁶⁶⁾ Fol. endocrinol. jap., 5, 69 (1929).

⁽⁶⁷⁾ Klin. Woch., 9, 2058 (1930).

⁽⁶⁸⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 7, 518 (1932); Arch. Fisiol., 31, 388 (1932).

⁽⁶⁹⁾ Wien. Arch. inn. Med., 23, 97 (1932).

⁽⁷⁰⁾ Ann. de Physiol., 9, 939 (1933); C. R. Soc. Biol., 113, 548 (1933); Ibid., 113, 834 (1933); Ibid., 113, 1115 (1933).

⁽⁷¹⁾ C. R. Soc. Biol., 114, 479 (1933).

⁽⁷²⁾ Mitt. Med. Akad. Kioto, 8, 1004 (1933).

⁽⁷³⁾ Arch. Farmacol. Sper., 58, 175 (1934).

⁽⁷⁴⁾ Zeit. Exper. Med., 97, 473 (1935).

⁽⁷⁵⁾ Arch. Fisiol., 35, 422 (1936).

⁽⁷⁶⁾ J. of Biochem., 19, 409 (1934); Ibid., 21, 55 (1935); Ibid. 21, 101 (1935).

⁽⁷⁷⁾ Jap. Journ. Dermat., 33, 613 (1933).

⁽⁷⁸⁾ Tohoku Journ. Exper. Med. 30, 203 (1936).

⁽⁷⁹⁾ Cit. in ⁽⁵⁾.

⁽⁸⁰⁾ Ann. Clin. med. e Med. Sper., 19, 43 (1929).

⁽⁸¹⁾ Rass. Ter. e Pat. Clin., 4, 559 (1932); Giorn. Clin. Med., 13, 629 (1932).

Mediante la somministrazione di estratti splenici nell'uomo e negli animali fu riscontrata ipoglicemia e, talvolta un'azione favorevole nei diabetici, anche antichetogena, da Grafe ⁽⁸²⁾, Marx ⁽⁸⁷⁾, Fiessinger, Gothiè e Olivier ⁽⁸³⁾, Fiessinger e Cattani ⁽⁸⁴⁾, Rathery e Cosmulesco ⁽⁷⁰⁾, Fujii Masanobu ⁽⁸⁵⁾, Ligas ⁽⁵⁾ ed altri.

Effetto opposto e cioè iperglicemia hanno trovato Bouisset Rouzaud e Soula ⁽⁸⁶⁾, Gasparini ⁽⁸¹⁾, Miyamoto Gizaku ⁽⁷²⁾, Chahovitch e coll. ⁽⁸⁷⁾.

Polonowski e coll. ⁽⁸⁸⁾, infine, in base ai loro esperimenti sostengono che gli estratti milza nell'uomo non esercitano alcuna influenza sulla glicemia.

In conclusione, nonostante alcuni pareri discordi sembrerebbe accertato che la splenectomia produce un aumento della glicemia, e che gli estratti splenici hanno azione ipoglicemizzante. Di conseguenza si dovrebbe ammettere che la milza influenza il ricambio dei glicidi molto verosimilmente attraverso una secrezione interna.

8) MILZA E METABOLISMO DEI LIPIDI

E' molto probabile che alla milza spetti un compito nel metabolismo intermedio dei lipidi. Molti lipidi infatti si trovano accumulati negli elementi del Reticolo Endotelio di questo organo, specialmente quando aumenta nel sangue il colesterolo come per es. nel diabete e nella gravidanza. Da ricordare inoltre in patologia umana il gruppo delle malattie da alterazioni del ricambio dei grassi e dei lipoidi in cui sintomo importante è la splenomegalia; la malattia di « Gaucher » che si accompagna a iperplasia e ipertrofia degli elementi Reticolo Endoteliali, con accumulo in particolari cellule di « Gaucher » nella milza di un cerebroside chiamato cerasina; la malattia di Niemann Pick con splenomegalia e presenza nella milza di cellule del reticolo, schiumose, ripiene di una miscela di

⁽⁸²⁾ Amer. J. Physiol., 90, 365 (1929).

⁽⁸³⁾ Journ. Physiol. et Path. gen., 31, 759 (1933).

⁽⁸⁴⁾ C. R. Soc. Biol., 112, 53 (1933).

⁽⁸⁵⁾ Okayama Igakkai Zasshi, 47, 2946 (1935).

⁽⁸⁶⁾ C. R. Soc. Biol., 104, 159 (1930).

⁽⁸⁷⁾ Journ. Physiol et Path. gen., 33, 1114 (1935).

⁽⁸⁸⁾ C. R. Soc. Biol., 120, 181 (1935).

fosfatidi e di grassi neutri; infine la malattia di Schuller Christian accompagnata da lipoidosi colesterinica.

Notevole quantità di grassi neutri fu messa in evidenza nella milza di soggetti normali da Poscharisky ⁽⁸⁹⁾.

Anitschkow ⁽⁹⁰⁾ provocando una steatosi sperimentale nei conigli con la somministrazione di colesterolo e di tuorlo d'uovo, osservò che la maggior quantità di colesterolo e dei suoi derivati si trovava immagazzinata nella milza e nel midollo osseo. In seguito Krause ⁽⁹¹⁾ e poi Pfeiffer ⁽⁹²⁾ confermarono queste ricerche.

Note sono le ricerche di Abelous e Soula ⁽⁹³⁾ in vivo e in vitro. In base ai risultati ottenuti questi autori sostengono di aver dato la dimostrazione sperimentale dell'esistenza di un principio secreto dalla milza, necessario per la produzione del colesterolo nel sangue e nei tessuti. Accanto alla proprietà colesterino-genetica, la milza avrebbe anche quella di distruggere questa sostanza. Questo fenomeno di neo-formazione e di distruzione del colesterolo è stato confermato da Downs e Nathan ⁽⁹⁴⁾.

Roffo ⁽⁹⁵⁾ mettendo dei pezzetti di milza in una miscela di siero di pollo e di soluzione Ringer ha osservato un aumento della colesterina 48 ore dopo l'allestimento della coltura.

Artom ⁽⁹⁶⁾ avendo osservato che la soppressione funzionale della milza è seguita da una alterazione dei fenomeni normali di colesterinolisi che appaiono nel corso della autolisi epatica concluse che alla milza spetta un ruolo molto importante nel metabolismo del colesterolo.

All'opposto Randles e Knudson ⁽⁹⁷⁾, Gardner e Fox ⁽⁹⁸⁾, sperimentando sulla autolisi di milza e di fegato di uomo prelevati 24 ore dopo la

⁽⁸⁹⁾ Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 24, 324 (1913).

⁽⁹⁰⁾ Ziegler Beitrag., 57, 201 (1914).

⁽⁹¹⁾ Cit. in ⁽⁵⁾.

⁽⁹²⁾ Bioch. Zeit., 231, 239 (1931).

⁽⁹³⁾ Presse Med., 175 (1920); C. R. Acad. Sc., 170, 619 (1920); C. R. Soc. Biol., 83, 455 (1920); Ibid., 83, 663 (1920); Ibid., 93, 1466 (1925); Ibid., 94, 268 (1926).

⁽⁹⁴⁾ Amer. J. Physiol., 51, 279 (1920).

⁽⁹⁵⁾ Zeit. Krebsforsch., 41, 44 (1934).

⁽⁹⁶⁾ Arch. intern. Physiol., 23, 394, 409 (1924).

⁽⁹⁷⁾ J. of Biol. Chem., 67, 17 (1926); Ibid., 76, 89 (1928).

⁽⁹⁸⁾ Cit. in ⁽⁵⁾.

morte, e di organi freschi di bue non poterono confermare il rapporto di questi organi con l'origine ed il ricambio del colesterolo.

Tutta una serie di altri autori, tra cui ricordo Eppinger ⁽⁵⁾, Mac Adam e Shiskin ⁽⁵⁾ Seu ⁽⁹⁹⁾, Mjassnikow ⁽¹⁰⁰⁾, Frenckell ⁽⁵⁾, Barco ⁽¹⁰¹⁾, Combes ⁽⁵⁾, Bossa ⁽¹⁰²⁾, Tokuno Rinji ⁽¹⁰³⁾, Bjelke ⁽⁵⁾, Antic e Boric ⁽¹⁰⁴⁾, Kalecka ⁽⁵⁾, Chillà ⁽¹⁰⁵⁾, Kreis ⁽¹⁰⁶⁾, Marino ⁽¹⁰⁷⁾, Didry ⁽¹⁰⁸⁾ Goebel ⁽¹⁰⁹⁾, Moukhine ⁽¹¹⁰⁾, Shirato Yashichiro ⁽⁵⁾, Pagliani ⁽¹¹¹⁾, Del Zoppo ⁽¹¹²⁾, Perazzo ⁽¹¹³⁾, Romano ⁽¹¹⁴⁾, Zancan ⁽¹¹⁵⁾, Licas ⁽¹¹⁶⁾, ecc., ha dimostrato una ipercolesterolemia, più o meno precoce e duratura, dopo splenectomia, e nega pertanto esistenza di una azione colesterino-genetica della milza, alla quale spetterebbe semplicemente una funzione colesterino-pessica, cioè di deposito negli elementi Reticolo Endoteliali, del colesterolo assunto dal sangue circolante.

La dimostrazione del fatto che il sistema Reticolo Endoteliale abbia parte predominante in questa funzione è data dalla osservazione che la introduzione per via endovenosa di colesterolo non produce ipercolesterolemia nel cane normale e nel cane splenectomizzato; mentre invece dopo il blocco del sistema Reticolo Endoteliale nel cane splenectomizzato una gran parte del colesterolo iniettato si ritrova nel sangue.

⁽⁹⁹⁾ Studi Sassaresi, 4, 13 (1926).

⁽¹⁰⁰⁾ Zeit. ges. exper. Med., 521, 171 (1926).

⁽¹⁰¹⁾ Pathologica, 20, 510 (1928).

⁽¹⁰²⁾ Rinasc. med., 6, 285 (1929).

⁽¹⁰³⁾ Okayama, Igakkai Zasshi, 41, 1687 (1929).

⁽¹⁰⁴⁾ Zeit. exper. Med., 70, 658 (1930).

⁽¹⁰⁵⁾ Fol. Med., 18, 1251 (1932).

⁽¹⁰⁶⁾ Zeit. Exper. Med., 88, 271 (1933).

⁽¹⁰⁷⁾ Arch. Farmacol. Sper., 55, 243 (1933); Ibid., 56, 327 (1933).

⁽¹⁰⁸⁾ C. R. Soc. Biol., 115, 369 (1934).

⁽¹⁰⁹⁾ Journ. Physiol. et pathol. gen., 32, 59 (1934); C. R. Soc. Biol., 116, 233 (1934).

⁽¹¹⁰⁾ Journal Physiol. et path. gen. 33, 1129 (1935).

⁽¹¹¹⁾ Arch. Soc. Ital. Chir., 739 (1936).

⁽¹¹²⁾ Riv. Patol. Sper., 5, 135 (1936).

⁽¹¹³⁾ Arch. Sc. Med., 61, 183 (1936).

⁽¹¹⁴⁾ Fisiol. e Med., 8, 587 (1937).

⁽¹¹⁵⁾ Arch. Sc. Med., 63, 319 (1937).

⁽¹¹⁶⁾ Arch. Farmac. Sper. Sc. aff., 59, 210 (1935); Ibid., 164, 130 (1937); Rass. Med. Sarda, 40, 192 (1938).

Anche le ricerche di Liverani ⁽¹¹⁷⁾, che ha osservato un aumento dei valori della colesterolemia, specialmente nelle vene spleniche, dopo contrazione della milza ottenuta o per stimolazione dei nervi dell'ilo o con iniezione di adrenalina, stanno a convalidare la concezione della funzione splenica di riserva e di deposito del colesterolo.

Goebel e Bugnard ⁽⁵⁾ ammettono che la milza oltre alla funzione di riserva abbia anche quella di produzione, e spiegano la ipercolesterolemia che molti autori hanno messo in evidenza dopo splenectomia con una iperattività del sistema Reticolo Endoteliale degli altri distretti. Combes ⁽⁵⁾ invece attribuisce questo aumento del tasso del colesterolo nel sangue, dopo splenectomia, alla mancanza di colesterinolisi, ad alterazioni nella eliminazione e ad una iperfunzione di altri organi produttori di colesterolo.

Secondo Zancan ⁽¹¹⁵⁾ dopo splenectomia avverrebbe una iperfunzione epatica con, in particolare, un aumento degli esteri colesterinici e dei fosfatidi e conseguente ipercolesterinemia e iperlipidemia.

Fu presa anche in esame l'azione degli estratti splenici sulla colesterinemia consecutiva all'asportazione della milza. Secondo alcuni autori tra cui Pagliani ⁽¹¹¹⁾, Del Zoppo ⁽¹¹²⁾, Perazzo ⁽¹¹³⁾, Ligas ⁽¹¹⁶⁾, Oda Keisin ⁽¹¹⁸⁾ ed altri, questi valori verrebbero abbassati; invece secondo Pizzini ⁽¹¹⁹⁾, Schliephake ⁽¹²⁰⁾ il trattamento con gli estratti produrrebbe un aumento della colesterinemia.

Vaghi ⁽¹²¹⁾ avrebbe trovato dopo splenectomia nei cani una diminuzione del colesterolo eliminato con la bile.

Altre ricerche sperimentali sono state eseguite con lo scopo di chiarire le eventuali correlazioni tra milza, grassi e lipoidi.

Ricordo Barco ⁽¹⁰¹⁾, che dopo splenectomia negli animali, prendendo in considerazione il grasso neutro, i saponi e i fosfatidi nel sangue, ottenne la seguente curva: diminuzione subito dopo l'intervento, aumento verso la fine della prima settimana, poi nuova caduta ed infine aumento permanente un mese dopo l'operazione.

⁽¹¹⁷⁾ Arch. Farmacol. Sper., 53, 166 (1932).

⁽¹¹⁸⁾ Okayama Igakkai Zasshi, 44, 1916 (1932).

⁽¹¹⁹⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 6, 677 (1931).

⁽¹²⁰⁾ Klin. Woch., 11, 1936 (1933).

⁽¹²¹⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 6, 795 (1931).

Cannavò e Aragona ⁽¹²²⁾ trovarono nei ratti splenectomizzati un contenuto in acidi grassi totali leggermente aumentato nel fegato, nei reni e nel cervello. Tale aumento però potrebbe essere interpretato entro i limiti delle differenze individuali.

Nakazawa ⁽⁵⁾ a distanza di due settimane dalla splenectomia nel coniglio ha osservato una scomparsa del grasso nel cuore, nei reni, e nei muscoli scheletrici con ritorno alla norma dei valori a distanza di tre mesi dall'intervento.

Marino ⁽¹⁰⁷⁾ somministrando olio di olivo a cani splenectomizzati, osservò una lipemia maggiore in confronto dei cani normali, con un aumento inoltre dei valori della colesterinemia totale degli acidi grassi totali e dei fosfatidi.

Zancan ⁽¹¹⁵⁾, sempre dopo splenectomia nei cani, ha trovato un aumento dei fosfatidi e dei lipidi totali nonchè della colesterina, e una diminuzione dei grassi neutri; i valori ritornerebbero alla norma nello spazio di un mese a distanza dall'operazione.

In conclusione si ammette che la milza eserciti un'influenza sul ricambio dei lipidi. E' accertata la sua funzione colesterino-genetica e colesterino-pessica (come centro di deposito).

La ipercolesterolemia, che talora segue all'asportazione della milza, non è in contrasto con l'azione colesterino-genetica, perchè si può pensare che la splenectomia provochi una iperfunzione di tutti gli organi capaci di formare colesterolo, e la messa in circolo di esso da altri depositi.

Considerando infine l'azione sperimentale svolta dagli estratti di milza sembrerebbe anche accertata l'esistenza di un ormone o di altra sostanza simile attiva sul ricambio lipidico.

9) MILZA E METABOLISMO DEI PROTIDI

Anche a questo proposito esistono nella letteratura numerosi lavori con risultati in parte contraddittori, ma che pur tuttavia nel complesso indicano l'importanza che la milza ha in rapporto con il ricambio proteico.

Alcuni autori [ricordo Neumeister e Hammarsten, Horbaczewski, Spedaro e Catalano ⁽⁵⁾, ecc.] ammettono l'esistenza di un rapporto di-

⁽¹²²⁾ Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 2, 306 (1927).

retto tra la milza e il ricambio dell'acido urico, considerando addirittura l'organo in parola come un luogo di formazione dell'acido urico.

Chevalier ⁽¹²³⁾ considerò la milza come organo di assimilazione delle sostanze azotate; Tutkewitsch ⁽¹²⁴⁾ come un organo di deposito delle proteine: infatti osservò che la vena splenica contiene più aminoacidi degli altri vasi; secondo Loeper, Decourt e Lecon ⁽⁵⁾ la milza avrebbe la capacità di disintegrare i protidi con formazione di aminoacidi.

Abbiamo poi tutta una serie di osservazioni sperimentali dopo splenectomia, che concordano con l'ipotesi dell'influenza della milza sul ricambio proteico. Friedleben ⁽⁵⁾ constatò aumentata eliminazione di acido urico; Asher e Bernet, Asher e Takahashi ⁽⁵⁾ osservarono un aumento dell'eliminazione dell'azoto totale e dell'acido urico. Gradinesco e Degan ⁽¹²⁵⁾ sempre dopo splenectomia nei cani, hanno trovato che la eliminazione dell'azoto è aumentata per i primi 30 giorni circa dopo l'operazione, ed in seguito ritorna alla norma. Palladin ⁽¹²⁶⁾ non notò invece nessuna modificazione, ed in qualche caso addirittura una diminuzione nella eliminazione dell'azoto totale.

Anche diminuzione dell'azoto totale osservò Marino ⁽¹²⁷⁾. Weicksel ⁽¹²⁸⁾ nei conigli trovò un aumento nella eliminazione di creatinina. Sempre dopo splenectomia Marongiu ⁽¹²⁹⁾ riferì di aver trovato diminuzione nella eliminazione di creatina con le urine; Ponticaccia, Campagnacci e Isalberti ⁽¹³⁰⁾ trovarono diminuzione dei valori nel sangue dell'azoto totale, dell'azoto residuo e dell'azoto aminico, nonchè una diminuzione ancora più marcata dell'azoto ureico e dell'acido urico.

Nyeno ⁽⁵⁾ trovò un aumento delle proteine nel siero, specialmente della sieroglobulina, e sostenne che la milza insieme alla tiroide ha la proprietà di regolare le proteine del sangue.

⁽¹²³⁾ Presse Med., 31, 691 (1923).

⁽¹²⁴⁾ Biochem. Zeit., 198, 47 (1928); Ibid., 198, 60 (1928).

⁽¹²⁵⁾ C. R. Acad. Sci. Roum., 5, 339 (1941).

⁽¹²⁶⁾ Biochem. Zeit., 161, 104 (1925).

⁽¹²⁷⁾ Atti Accademia dei Lincei, 31, 126 (1922).

⁽¹²⁸⁾ Zeit. f. ges. exper. Med., 50, 415 (1926).

⁽¹²⁹⁾ Policlinico Sez. Chir., 33, 619 (1926).

⁽¹³⁰⁾ Giorn. Clin. Med., 7, 725 (1926).

Nagazawa (¹³¹) osservò un aumento transitorio dei valori dell'azoto ureico e dell'azoto residuo, Micale (¹³²) un aumento dell'azoto totale; Nisikori (¹³³) una diminuzione dell'azoto totale nelle urine; secondo Sandberg e Perla (¹³⁴) si avrebbe una diminuzione nella eliminazione dell'azoto totale.

Fedeli (¹³⁵) osservò che la curva aminoacidemica dopo iniezione di glicocola nel cane presentava delle modificazioni rispetto alla norma; Marino (¹²⁷) trovò un aumento del tasso degli aminoacidi nel sangue.

Secondo Yamamoto, Yoshikatsu (¹³⁶) dopo la splenectomia si avrebbe un aumento dei valori nel sangue dell'azoto residuo e dell'azoto ureico.

Paolini e Cocuzza (⁵) studiarono il comportamento del glutatione ematico dopo splenectomia e lo trovarono aumentato nei primi giorni dopo l'operazione; Ohoshi Kaname (¹³⁷) lo avrebbero trovato invece diminuito nel coniglio.

In complesso per quanto non esista una chiara dimostrazione sperimentale dell'influenza della milza sul ricambio proteico si può ugualmente ritenere che essa non sia estranea a questo metabolismo, tenendo presente l'importanza dei rapporti tra quest'ultimo e il Sistema Reticolo Endoteliale.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di biologia. 25 settembre 1947.

(¹³¹) Fol. Endocr. Jap., 5, 89 (1929).

(¹³²) Riv. Patol. Sper., 9, 428 (1932).

(¹³³) Fol. Endocrin. Jap., 9, 2, 5 (1933).

(¹³⁴) Journ. Exper. Med., 60, 395 (1934).

(¹³⁵) Riv. Pat. Sper., 6, 300 (1931).

(¹³⁶) Nagoya Journ. Med. Sc., 10, 11 (1936).

(¹³⁷) Okayama Igakkai Zasshi, 49, 1338 (1937).

